



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA

MARILA GASTE MARTINEZ

**Análise do sódio urinário e seletividade da
proteinúria na doença renal crônica não
dialítica**

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-graduação em
Fisiopatologia em Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu
– UNESP para obtenção do título
de Doutora em Fisiopatologia em
Clínica Médica

Orientador: Prof. Adjunto Luis Cuadrado Martin

Co-orientador: Profa. Dra. Vanessa do Santos Silva

Botucatu- 2017

Marila Gaste Martinez

Análise do sódio urinário e seletividade da
proteinúria na doença renal crônica não
dialítica.

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-graduação em
Fisiopatologia em Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu
– UNESP para obtenção do título de
Doutora em Fisiopatologia em
Clínica Médica

Botucatu –SP

2017

Marila Gaste Martinez

**Análise do sódio urinário e seletividade da
proteinúria na doença renal crônica não
dialítica.**

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-graduação em
Fisiopatologia em Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu
– UNESP para obtenção do título de
Doutora em Fisiopatologia em
Clínica Médica

Orientador: Prof. Adjunto Luis Cuadrado Martin

Co-orientadora: Profa. Dra. Vanessa do Santos Silva

Botucatu –SP

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Martínez, Marila Gaste.

Análise do sódio urinário e seletividade da proteinúria na doença renal crônica não dialítica / Marila Gaste Martínez.
- Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Luis Cuadrado Martin

Coorientador: Vanessa do Santos Silva

Capes: 40101134

1. Proteinúria. 2. Insuficiência renal crônica. 3. Sódio
- Efeito fisiológico.

Palavras-chave: Doença renal crônica não dialítica;
Proteinúria; Sódio urinário.

Dedicatória

Dedico este trabalho a:

Deus

Que se mostrou criador, e foi criativo. Seu fôlego de vida em mim, foi sustento e me deu coragem para questionar realidades e propor sempre um novo mundo de possibilidades. Por me amparar nos momentos difíceis, me dar força interior para superar as dificuldades, mostrar os caminhos nas horas incertas e me suprir em todas as minhas necessidades;

Minha Mãe Vanderci Gaste Martinez

Minha base, minha essência, simplesmente por ter me feito existir, por tanto amor, por tudo o que sou, por cada oração, por ter me proporcionado educação e amor pelos estudos, e, apesar das inúmeras dificuldades, por sempre me estimular a continuar. Você Mãe é meu exemplo de mulher, obrigada por tantas vezes que abdicastes teus sonhos para realizar os meus e abristes mão das tuas vontades para realizar os meus caprichos. A você minha linda que sempre me incentivou a busca de novos conhecimentos, me dando conselhos, contribuindo para o meu crescimento. Obrigada por tudo te amo.

Ao meu amado Pai Jose Carlos Martinez (in memoriam)

Que infelizmente não pode estar presente neste momento tão feliz da minha vida, mas que não poderia deixar de dedicar a você. Pai, se hoje estou aqui, devo muitas coisas a você. Obrigada por seus ensinamentos e valores passados. Agradeço a você por tudo que hoje

sou. Se sei o que é ser uma mulher independente, de caráter e personalidade é porque me espelhei em você. Só eu sei o quanto está sendo difícil essa vida sem você e como queria que estivesse ao meu lado neste momento. Você sempre me deu tudo de melhor. Meu herói, melhor amigo, você foi e sempre será o melhor pai do mundo. Sinto tanta falta de nossas conversas.....Onde estiver, saiba que você é o responsável por este momento tão marcante em minha vida. Eternas Saudades! Vou te amar para sempre.

As minhas irmãs Melissa e Mariana Gaste Martinez

Companheiras, amigas inseparáveis, meus maiores exemplos, de vida, sempre me dando conselhos, me incentivando a nunca desistir e me apoiando nas minhas decisões. Obrigado por contribuírem com tantos ensinamentos, tanto conhecimento, tantas palavras de força e ajuda, por participarem de todos os momentos bons e difíceis nesta trajetória e pela amizade que com certeza será eterna. Amo vocês

A minha Avó Conceição Ap. dos Santos Martinez

Por ser meu exemplo de vida, força, inteligência e pelas orações tantas vezes pedidas em tantos momentos, pelas conversas inesquecíveis, por nunca me deixar desistir por mais difícil que fosse o caminho a trilhar e sempre me incentivando a seguir em frente.

Ao meu amor e companheiro Rodrigo Orfeu Mariano

Meu porto seguro, meu grande amor, a você, por ser talvez o meu maior admirador e incentivador, pela sua incansável boa vontade em me ajudar, para me fazer companhia, compartilhando meus ideais e incentivando-me a prosseguir, insistindo

para que eu avançasse cada vez mais um pouquinho, por estar incessantemente ao meu lado, sendo muito mais do que se pode esperar. Por toda paciência, compreensão, carinho e amor, e por me ajudar muitas vezes a achar soluções quando elas pareciam não aparecer. Você foi a pessoa que compartilhou comigo os momentos de tristezas e alegrias. Além deste trabalho, dedico todo meu amor a você. Obrigada por tudo. Amo Você

Aos meus avôs José Martinez e Jose Gaste (in memorian)

Que com suas alegrias, me mostravam o outro lado da vida sempre sorrindo, vocês com certeza, foram os melhores avôs desse mundo! Muitas Saudades!

Aos meus tios e Padrinhos Paulo Sergio Martinez e Conceição C. Martinez

Que sempre estiveram ao meu lado em todos os momentos. Com certeza grande parte do que eu sou eu devo a vocês. Obrigada por todo o carinho e cumplicidade, minha segunda família quem sempre poderei contar. Amo vocês.

Aos meus primos Paulo Cesar e Marcos e minhas primas Ana Paula e Patrícia

Quantas histórias e momentos. Meus irmãos de coração, com certeza esses momentos são inesquecíveis e a amizade de vocês significa muito para mim. Obrigada por tudo.

Aos meu cunhado e primos Deivid, Rejane, Edras e Xande

Com certeza a Amizade de vocês significa muito para mim. Obrigada por todo apoio incentivo e amizade.

Aos meus sobrinhos Pedro, Felipe e João Vitor e meu afilhado Ian

Meus pequenos, a Titia e a Madrinha, ama demais vocês e nossos momentos juntos são mais que especiais e extremamente valiosos para mim.

A minha “sogra” Heloisa

Que talvez não saiba a importância que teve em mais esta conquista, sempre me apoiando com seu carinho e amizade. Você com certeza é um exemplo para mim, alguém que levo em meu coração e que eu amo demais.

Meu cunhado Rogério

Pela amizade, conversas, risadas e bons momentos. Obrigada.

As minhas amigas de ontem hoje e sempre

Gabi, Silmara, Sueli, Anabele, Thais, Camila, Vivian, e Karina, Ferd, por sempre me apoiarem em todos os momentos alegres ou tristes, pelas risadas, pelos laços atados nesses anos de convivência e por todas as experiências compartilhadas. Amo vocês.

Aos meus amigos queridos

Alexandre (Spit), Eduardo (Du), Juber, Fabrício (Dalva), Marcelo Siqueira, que trago na lembrança e no coração, pelo apoio constante, vibrando por cada vitória, por compreenderem minhas ausências e cobrarem minha presença em todos os momentos.

A “neninha”

Que sempre me incentivou com seu jeitinho simples, a não desistir nunca. Obrigada!

Agradecimentos Especiais

Agradecimentos especiais

Ao meu Orientador Luis Cuadrado Martin,

Por ter me recebido e sempre me mostrado o caminho correto a ser seguido, de forma única, admirável e exemplar. Obrigada pela amizade e confiança. Desejo poder contribuir para o mundo acadêmico com a mesma ética e entusiasmo que me transmitiu. Espero que nossas conversas e amizade tenham vida longa. Obrigada por fazer parte da construção do meu ser.

A minha Co-orientadora Vanessa dos Santos Silva

Que acreditou em mim; que ouviu pacientemente as minhas considerações partilhando comigo as suas idéias, conhecimento e experiências e que sempre me motivou. Quero expressar o meu reconhecimento e admiração pela sua competência profissional e minha gratidão pela sua amizade. Obrigada por tudo!

Agradecimientos

Agradeço a Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP-, pela existência e permissão para a realização deste trabalho.

A todos os pacientes participantes deste estudo, pois sem eles não seria possível a realização desta pesquisa.

Aos funcionários da Pós-graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu, que com muito préstimo, sempre estiveram à disposição para esclarecer e auxiliar-me em qualquer dúvida durante o período do curso de doutorado. Especialmente a Ana Mengue, pelos momentos partilhados, sem esmorecimento e a todos os professores no qual tive a honra de ter tido aula e que fizeram parte deste caminhar.

Aos Funcionários do Departamento de Clínica Médica, Elizângela, Mario, Bruno, Laura, Renato e Alexandre, pelos serviços prestados, pelo carinho e a amizade durante esses anos de convivência.

Obrigada aos funcionários da Sala de coleta do Hospital das Clínicas de Botucatu em especial a Mauricia chefe da coleta, ao meu amigo Leandro que me auxiliou durante a minha pesquisa e nas coletas dos meus dados. As funcionárias Emilene, Soraya, Márcia, Valéria e todos os funcionários que sempre me receberam com muito carinho e com um sorriso no rosto com certeza sem vocês esse trabalho não seria possível.

Agradeço ao Laboratório de Análises Clínicas mais precisamente ao setor de Bioquímica e Sorologia pelas análises das minhas coletas em especial a Talita e

Thaiane pela atenção e ajuda nas análises de IgG e por estarem sempre a disposição quando precisei.

Ao Prof. Dr. Marcos Minicucci e a Profa. Dra. Adriana P. Do Valle, minha banca do exame de qualificação pelas críticas e sugestões apresentadas, pelo incentivo a seguir em frente, e a amizade. Obrigada.

Ao Prof. Dr. Roberto Jorge da Silva Franco pelo incentivo a minha pesquisa e amizade, antes mesmo de me tornar aluna regular do curso de Fisiopatologia em Clínica Médica.

A estatística Heloisa que me auxiliou nas análises estatísticas. Obrigada.

Aos funcionários do Comitê de Ética e Pesquisa no auxílio para a permissão e execução no desenvolvimento deste trabalho.

A minha amiga e professora de Inglês Aline que me auxiliou nas traduções e na correção do meu Abstract e também pela amizade e incentivo em todos os momentos. Obrigada.

A todos os Professores e funcionários do Instituto Presbiterianos de Educação, meus amigos queridos que me acolheram de braços abertos, que acompanharam toda minha trajetória até o fim deste trabalho, pela amizade e incentivo a sempre seguir em frente e a dar o melhor de mim. Meus amigos com certeza vocês têm grande participação em tudo isso e vou levá-los para sempre em meu coração. Obrigada

E a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho durante todos esses anos e me apoiaram em cada decisão. Muito Obrigada!

Epígrafe

*“A lei da mente é implacável.
O que você pensa, você cria
O que você sente, você atrai
O que você acredita, torna-se
realidade.”*

(Buda)

Resumo

Resumo

Fundamentação. As doenças renais têm assumido papel cada vez mais relevante na carga de sofrimento humano nos dias de hoje, e a seletividade da proteinúria é importante marcador de evolução dessas doenças. Melhorar essa seletividade constitui objetivo a ser almejado no sentido de atenuar o crescimento da prevalência de insuficiência renal. Por outro lado, a ingestão de sódio associa-se, por mecanismos hemodinâmicos e não hemodinâmicos, a aumento da quantidade de proteinúria, o que prevê pior evolução. Se a ingestão de sódio é capaz de influenciar não só a quantidade, mas também a seletividade da proteinúria é um assunto ainda não conhecido. Apenas um pequeno estudo transversal realizado em portadores de nefropatia diabética avaliou essa questão. Nenhum estudo, de nosso conhecimento, avaliou a associação da excreção de sódio em 24 horas e a seletividade da proteinúria na nefropatia hipertensiva e nas doenças glomerulares. Assim, temos como hipótese que a menor excreção de sódio possa se associar à melhora da seletividade da proteinúria nesses pacientes e o objetivo do corrente estudo foi avaliar de maneira longitudinal e prospectiva a associação entre ingestão de sódio e a seletividade da proteinúria nos pacientes do ambulatório de nefrologia da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Pacientes e Métodos. Este trabalho foi um estudo longitudinal, observacional, prospectivo. Após avaliação inicial, foram colhidas amostras de urina e sangue para as análises que foram descritas abaixo. Os pacientes foram reavaliados em seis meses. Após as análises efetuadas os pacientes foram divididos em quatro grupos quanto ao sódio urinário em 24 horas e o seu comportamento no decorrer do tempo. Foram avaliadas amostras de urina de 24h quanto a sua albuminúria, proteinúria,

Índice de seletividade, creatinina, sódio, potássio e uréia. Imunoglobulina do tipo G (IgG) foi dosada em amostra na primeira urina da manhã. Foram colhidas amostras de sangue de cada paciente e foram avaliadas quanto a proteínas totais (albumina e globulina), sódio sérico, creatinina, uréia, IgG sérica, glicose, potássio, ácido úrico e hemoglobina glicada.

Resultados. A variação da ingestão estimada de sódio apresentou associação direta com a variação da proteinúria, albuminúria e excreção urinária de IgG. A fração de excreção de albumina e a fração de excreção de IgG também se associaram ao sódio urinário. O índice de seletividade se associou, em análise univariada, com a ingestão estimada de sódio. Essa associação perdeu significância estatística ao ser ajustada para a presença de glomerulopatias. Tanto a albumina como a IgG séricas apresentaram associação inversa com a ingestão estimada de sódio. A pressão arterial sistólica e diastólica acompanhou a excreção urinária de sódio e excreção da proteinúria e albuminúria.

Conclusão. Em portadores de doença renal crônica, a ingestão estimada de sódio não apresentou associação com a seletividade da proteinúria, que é um forte marcador prognóstico. Porém, essa ingestão associou-se com a quantidade da proteinúria, que também é importante preditor de sobrevida renal. Esses dados nos levam a crer que a ingestão de sódio nesses pacientes deva ser mais bem monitorada para diminuir a progressão da doença renal crônica e melhorar a expectativa de vida desses pacientes.

Palavras chave: Sódio urinário, Proteinúria, Doença renal Crônica não dialítica.

Abstract

Abstract

Introduction: Renal diseases have assumed an increasingly relevant role in the burden of human suffering today, and the selectivity of proteinuria is an important marker of the evolution of these diseases. Improving this selectivity is an objective to be aimed at attenuating the growth of the prevalence of renal failure. On the other hand, sodium intake is associated, through hemodynamic and non-hemodynamic mechanisms, with an increase in the amount of proteinuria, which predicts worse evolution. If sodium intake is able to influence not only quantity but also the selectivity of proteinuria is a subject not yet known. Only a small cross-sectional study of diabetic nephropathy patients evaluated this question. No study, to our knowledge, has evaluated the association of sodium excretion within 24 hours and the selectivity of proteinuria in hypertensive nephropathy and glomerular diseases. Thus, it is hypothesized that lower sodium excretion may be associated with improved proteinuria selectivity in these patients and the objective of the present study was to longitudinally and prospectively evaluate the association between sodium intake and proteinuria selectivity in ambulatory patients Department of Nephrology at Botucatu Medical University.

Patients and Methods: This was a longitudinal, observational, prospective study. After initial evaluation, urine and blood samples were collected for the analyzes that were described below. The patients were reassessed in six months. After the analyzes, the patients were divided into four groups regarding urinary sodium in 24 hours and their behavior over time. Urine samples of 24hs were evaluated for albuminuria, proteinuria, selectivity index, creatinine, sodium, potassium, urea and immunoglobulin type G (IgG). Blood samples were collected

from each patient and evaluated for total proteins (albumin and globulin), serum sodium, creatinine, urea, serum IgG, glucose, potassium, uric acid, glycosylated hemoglobin.

Results: The variation of the estimated sodium intake was directly associated with the variation of proteinuria, albuminuria and urinary IgG excretion. The fraction of excretion of albumin and the fraction of excretion of IgG were also associated with urinary sodium. The selectivity index was associated, in univariate analysis, with the estimated sodium intake in the study participants, this association lost statistical significance when adjusted for the presence of glomerulopathies. Both serum albumin and IgG had an inverse association with estimated sodium intake. Blood pressure (both SBP and DBP) of the study participants followed urinary sodium excretion and excretion of proteinuria and albuminuria.

Conclusion: In patients with chronic kidney disease, the estimated sodium intake was not associated with proteinuria selectivity, which is a strong prognostic marker. However, this ingestion was associated with the amount of proteinuria, which is also an important predictor of renal survival. These data lead us to believe that sodium intake in these patients should be better monitored to decrease the progression of chronic kidney disease and improve the life expectancy of these patients.

Key words: Urinary sodium, Proteinuria, Non-dialytic chronic renal disease.

Lista de Quadros

Lista de Quadros

Quadro 1: Quadro 1: Fluxograma de rastreio dos pacientes deste trabalho.....24

Lista de Ilustrações

Lista de Ilustrações

<i>Figura 1: Regressão linear entre a variação do Índice de seletividade de acordo com a presença ou ausência de glomerulopatia em pacientes DRC não-dialíticos.....</i>	<i>45</i>
<i>Figura 2: Regressão linear entre variação da excreção urinária de sódio e variação da albuminúria em portadores de DRC não dialítica</i>	<i>46</i>
<i>Figura 3: Regressão linear entre a variação da PAS e a variação da albuminúria em portadores de DRC não dialítica</i>	<i>47</i>
<i>Figura 4: Regressão linear entre variação da excreção urinária de sódio e variação da albuminúria em portadores de DRC não dialítica.....</i>	<i>48</i>
<i>Figura 5: Regressão linear entre variação da excreção urinária de sódio e variação da proteinúria em 24h em portadores de DRC não dialítica.....</i>	<i>49</i>
<i>Figura 6: Regressão linear entre variação da excreção urinária de sódio e a variação da fração de excreção de albumina em portadores de DRC não dialítica</i>	<i>51</i>
<i>Figura 7: Regressão linear entre variação da excreção urinária de sódio e a variação da fração de excreção de IgG em portadores de DRC não dialítica</i>	<i>53</i>
<i>Figura 8: Regressão linear entre variação da PAS e a variação da fração de excreção de IgG em portadores de DRC não dialítica.....</i>	<i>54</i>
<i>Figura 9: Regressão linear entre a variação do sódio urinário e a variação da excreção urinária de IgG em portadores de DRC não dialítica.....</i>	<i>56</i>
<i>Figura 10: Regressão linear entre a variação da glicemia e a variação da excreção urinária de IgG em portadores de DRC não dialítica</i>	<i>57</i>
<i>Figura 11: Regressão linear entre a variação do sódio urinário e a variação da albumina sérica em portadores de DRC não dialítica</i>	<i>58</i>
<i>Figura 12: Regressão linear entre a variação do potássio urinário e a variação da albumina sérica em portadores de DRC não dialítica.....</i>	<i>59</i>
<i>Figura 13: Regressão linear entre a variação da albumina sérica em relação ao uso ou não de bloqueadores dos canais de cálcio em portadores de DRC não dialítica</i>	<i>60</i>

Lista de Tabelas

Lista de Tabelas

<i>Tabela 1: Dados demográficos dos pacientes participantes do estudo, dividido de acordo com o consumo de sódio em 24h.....</i>	<i>25</i>
<i>Tabela 2: Etiologias das doenças renais dos pacientes distribuídas quanto à ingestão de sódio</i>	<i>26</i>
<i>Tabela 3: Medicções dos participantes de acordo com a excreção urinária de sódio em 24h e o seu comportamento.....</i>	<i>28</i>
<i>Tabela 4: Sódio urinário em mEq/24h de acordo a mediana da ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.....</i>	<i>29</i>
<i>Tabela 5: Concentração do sódio urinário em mEq/L de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.....</i>	<i>30</i>
<i>Tabela 6: Sódio sérico em mEq/l de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.....</i>	<i>30</i>
<i>Tabela 7: Comportamento da pressão arterial sistólica (mm Hg) de acordo com a ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.....</i>	<i>31</i>
<i>Tabela 8: Comportamento da pressão arterial diastólica (mm Hg) de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo</i>	<i>31</i>
<i>Tabela 9: Comportamento do Volume urinário de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.....</i>	<i>32</i>
<i>Tabela 10: Clearance de creatinina (ml/min) de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.....</i>	<i>32</i>
<i>Tabela 11: Creatinina urinária (mg/dL) de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabela 12: Creatinina sérica em mg/dL de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabela 13: Clearance de Uréia em ml/min de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.....</i>	<i>34</i>

<i>Tabela 14: Excreção de Uréia urinária em mg/dl em 24h de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.....</i>	<i>34</i>
<i>Tabela 15: Uréia sérica em mg/dl de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.....</i>	<i>35</i>
<i>Tabela 16: Concentração de PNA (estimativa da ingestão protéica) e seu comportamento no decorrer do tempo.....</i>	<i>35</i>
<i>Tabela 17: Excreção de potássio urinário em mEq/24h de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.....</i>	<i>36</i>
<i>Tabela 18: Potássio sérico em mEq/l de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.....</i>	<i>36</i>
<i>Tabela 19: Comportamento da proteinúria em g/24h de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.....</i>	<i>37</i>
<i>Tabela 20: Concentração de proteína urinária na alíquota retirada do volume de 24h de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.....</i>	<i>37</i>
<i>Tabela 21: Albuminúria em mg/24h de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.....</i>	<i>38</i>
<i>Tabela 22: Fração de excreção de albumina de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.....</i>	<i>39</i>
<i>Tabela 23: Concentração de IgG urinária em mg/L de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.....</i>	<i>39</i>
<i>Tabela 24: IgG sérica (mg/dl) de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.....</i>	<i>40</i>
<i>Tabela 25: Fração de excreção de IgG acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.....</i>	<i>40</i>
<i>Tabela 26: Índice de Seletividade (IgG urinária/IgG sérica* albumina sérica/ albumina urinária) acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.....</i>	<i>41</i>

<i>Tabela 27: Proteínas totais no sangue em g/dL de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.....</i>	<i>41</i>
<i>Tabela 28: Albumina sérica em g/dl de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.....</i>	<i>42</i>
<i>Tabela 29: Globulinas séricas em g/dl de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.....</i>	<i>42</i>
<i>Tabela 30: Ácido úrico sérico em mg/dl de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.....</i>	<i>43</i>
<i>Tabela 31: Glicose sérica em mg/dl de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.....</i>	<i>43</i>
<i>Tabela 32: Hemoglobina glicada (%) de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabela 33: Modelo linear generalizado múltiplo para avaliar a associação entre a variação da excreção urinária de sódio (mEq/24h) e a variação do Índice de Seletividade, ajustado para variáveis de confundimento em portadores de DRC não dialítica.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabela 34: Modelo linear generalizado múltiplo para avaliar a associação entre a variação da excreção urinária de sódio (mEq/24h) e a variação da albuminúria (mg/ 24h), ajustado para variáveis de confundimento em portadores de DRC não dialítica.....</i>	<i>46</i>
<i>Tabela 35: Modelo linear generalizado múltiplo para avaliar a associação entre a variação da excreção urinária de sódio (mEq/24h) e a variação da proteinúria em 24h, ajustado para variáveis de confundimento em portadores de DRC não dialítica.....</i>	<i>49</i>
<i>Tabela 36: Modelo linear generalizado múltiplo para avaliar a associação entre a variação da excreção urinária de sódio (mEq/24h) e a variação da Fração de excreção de albumina ajustado para variáveis de confundimento em portadores de DRC não dialítica.....</i>	<i>50</i>
<i>Tabela 37: Modelo linear generalizado múltiplo para avaliar a associação entre a variação da excreção urinária de sódio (mEq/24h) e a variação da Fração de excreção de IgG ajustado para variáveis de confundimento em portadores de DRC não dialítica.....</i>	<i>52</i>

Tabela 38: Modelo linear generalizado múltiplo para avaliar a associação entre a variação da excreção urinária de sódio (mEq/24h) e a variação da IgG urinária (mg/L) em 24h ajustado para variáveis de confundimento em portadores de DRC não dialítica.....55

Tabela 39: Modelo linear generalizado múltiplo para avaliar a associação entre a variação da excreção urinária de sódio (mEq/24h) e a variação da albumina sérica ajustado para variáveis de confundimento em portadores de DRC não dialítica.....58

Lista de Abreviações

Lista de Abreviações

- **DRC:** *Doença Renal Crônica*
- **IgG:** *Imunoglobulina do tipo G*
- **MBG:** *Membrana Basal Glomerular*
- **IgM:** *Imunoglobulina do tipo M*
- **I S:** *Índice de Seletividade*
- **PM:** *Peso molecular*
- **IgGu:** *IgG urinária*
- **IgGs:** *IgG sérica*
- **Albu:** *Albumina urinária*
- **Albs:** *Albumina sérica*
- **Fealb:** *Fração de excreção de albumina*
- **FeIgG:** *Fração de excreção de IgG*
- **Creats:** *Creatinina sérica*
- **Creatu:** *Creatinina urinária*
- **QA:** *Taxa de fluxo capilar plasmático*
- **ΔP :** *Pressão glomerular transcáпилar hidráulica*
- **CA:** *Concentração plasmática de proteína na arteríola aferente*
- **PNA:** *Protein equivalent of nitrogen appearance*
- **PA:** *Pressão Arterial*
- **PAS:** *Pressão arterial sistólica*
- **PAD:** *Pressão artéria diastólica*
- **IMC:** *Índice de Massa Corpórea*
- **OMS:** *Organização Mundial de Saúde*
- **ANOVA:** *Análise de variância*

- *IECA: Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina*
- *BRA: Bloqueador do Receptor de Angiotensina II*
- *IgA: Imunoglobulina do tipo A*
- *MDRD: Modification of Diet in Renal Disease*

Sumário

Sumário

Dedicatória

Agradecimento Especial

Agradecimentos

Epígrafe

Resumo

Abstract

Lista de Quadros

Lista de Figuras

Lista de tabelas

Lista de abreviações

1 – Introdução.....1

2- Objetivo.....13

3- Material e Métodos.....15

3.1- *Delimitação*16

3.2- *Grupos*16

3.3- *Tamanho Amostral*.....17

3.4- *Aspectos éticos*17

3.4.1- *Critérios de Inclusão*17

3.4.2- *Critérios de Exclusão*.....18

3.5- Variáveis Avaliadas.....	18
3.6-Coleta Amostral de Urina.....	19
3.6.1- Métodos de Análises	19
3.7- Análise Estatística.....	22
4- Resultados.....	23
4.1- Etiologias	26
5- Discussão.....	61
5.1- Ingestão estimada de sódio e sua relação com o Índice de Seletividade em pacientes com DRC.....	63
5.2 Variação da Fração de excreção de albumina e fração de excreção de IgG e sua relação com a variação da ingestão estimada de sódio em pacientes com DRC.....	64
5.3- Variação da ingestão estimada de sódio e sua relação com a variação da excreção urinária de IgG em pacientes com DRC.....	66
5.4- Variação da ingestão estimada de sódio e sua relação com a variação da albuminúria em pacientes com DRC.....	67
5.5- Variação da ingestão estimada de sódio e sua relação com a variação da proteinúria em pacientes com DRC.....	70
5.6- Variação da ingestão estimada de sódio e sua relação com a variação da PAS e da PAD em pacientes com DRC.....	71

5.7- <i>Variação da ingestão estimada de sódio e sua relação com a variação da do clearance de creatinina e clearance de uréia em pacientes com DRC</i>	74
5.8- <i>Variação da ingestão estimada de sódio e sua relação com o PNA em pacientes com DRC</i>	75
5.9- <i>Variação da ingestão estimada de sódio e sua relação com a excreção de potássio urinário em pacientes com DRC</i>	76
5.10- <i>Variação da ingestão estimada de sódio e sua relação com a IgG sérica e a Albumina sérica em pacientes com DRC</i>	77
5.11- <i>Considerações finais</i>	78
6- Limitações e Pontos Fortes	79
7- Conclusões	81
8- Referências Bibliográficas	83
8.1- <i>Referências Bibliográfica da Web</i>	99
9- Anexos	100

Introdução

Introdução

A insuficiência Renal Crônica constitui deterioração progressiva e irreversível da função renal, na qual fracassa a capacidade do organismo em manter os equilíbrios metabólicos e hidroeletrólítico. No Brasil, mais de 100.000 pessoas necessitam de terapia renal substitutiva para sobreviver (censo SBN 2015). Dentre as causas de insuficiência renal crônica, a frequência e a gravidade da nefrosclerose aumentam na presença conjunta de hipertensão e diabetes melito (GUYTON & HALL 2002) que, por sua vez, constituem as duas causas mais importante para o aumento da população com necessidade de diálise.

Muitos pacientes com doença renal crônica (DRC) desenvolvem proteinúria e em alguns casos síndrome nefrótica, que se caracteriza pela perda de mais de 3,5g/24h de proteínas plasmáticas na urina. Em alguns casos, isso ocorre sem qualquer evidência de outras anormalidades significativas da função renal; porém, com maior frequência, o processo está associado a algum grau de insuficiência renal (GUYTON & HALL, 2002).

A proteinúria é a perda anormal de proteína pela urina, ou seja, acima de 150 mg/dia (ALVES, 2004). A proteinúria é um marcador clássico de comprometimento glomerular e tem sido apontada como uma alteração que se correlaciona com o ritmo da progressão da insuficiência renal. Existem três tipos básicos de proteinúria: a glomerular, a tubular e a causada por hiperfluxo.

A proteinúria de origem glomerular ocorre principalmente por lesões estruturais nas células glomerulares que cursam com modificações nas propriedades de filtro da barreira capilar glomerular, permitindo a passagem anômala de proteínas. A proteinúria pode ser seletiva ou não seletiva, a depender do tipo de lesão

observada e do tamanho dos poros do filtro glomerular ou de alterações na carga elétrica da barreira (ROSE *et al.*, 1984). A proteinúria de origem glomerular é o mecanismo vigente nas diversas causas de síndrome nefrótica e glomerulonefrites agudas. A lesão glomerular que acarreta a perda das cargas negativas fisiológicas na membrana basal dos capilares glomerulares permite que as proteínas, particularmente a albumina, que antes eram repelidas por serem proteínas carregadas negativamente, atravessem a membrana glomerular com facilidade (GUYTON & HALL, 2002). Quando a proteinúria decorre exclusivamente desse mecanismo de perda de cargas negativas, a proteinúria é seletiva.

Normalmente uma grande quantidade de proteínas, conhecidas como de baixo peso molecular (beta-2-microglobulina, entre outras), são livremente filtradas nos capilares glomerulares. A grande maioria é reabsorvida no túbulo proximal do rim. Qualquer situação que interfira com essa reabsorção poderá ocasionar uma proteinúria de origem tubular. Este tipo de proteinúria, de baixo peso molecular, ao contrário da glomerular, não é identificado pelo uso de fitas reagentes.

Situações que cursam com produção excessiva de proteínas de baixo peso molecular, aumentando quantidade de proteína filtrada, poderiam suplantar a capacidade de reabsorção do túbulo proximal e originar proteinúria de hiperfluxo. Esse fenômeno explica a proteinúria presente em alguns tipos de mieloma múltiplo (ROSE *et al.*, 1984).

As alterações podocitárias e falhas em uma possível via de reabsorção tubular de proteínas também são imputadas como responsáveis pela albuminúria. (EPPEL *et al.*, 1999, MACCONI *et al.*, 2000). Considera-se que a albumina é retida na membrana basal glomerular (MBG) ou podócito por propriedades de seletividade

de carga e moléculas maiores, como a IgG, por propriedade de seletividade de tamanho (ROSE *et al.*, 1984).

Os mecanismos pelos quais a parede glomerular capilar normal, restringe a passagem de proteínas de grande porte do plasma têm sido bastante explorados, mas não há ainda uma teoria universalmente aceita. Existe um consenso que a parede glomerular contém três barreiras em série, a primeira é constituída por poros do endotélio glomerular, a segunda por uma “rede” altamente hidratada e colagenosa de membrana basal glomerular e a terceira por diafragmas formados entre pedicelos dos podócitos (RENNKE *et al.*, 1981, KANWAR, 1984, KANWAR, *et al.* 1991, FARGUHAR, 1995, TIMPL, 1996, MINER, 1999).

Admite-se que, em condições fisiológicas, as proteínas do tamanho da imunoglobulina G (IgG) (raio molecular = 55 Å) são completamente (ou quase completamente) retidas na filtração porque o seu raio é maior do que o raio de todos os pequenos poros. Ao contrário, a baixa permeabilidade da parede capilar glomerular à albumina (raio molecular = 36 Å) não pode ser explicada em termos de restrição mecânica por tamanho dos poros. A maioria dos investigadores refere-se à restrição de movimento desta proteína para o espaço de Bowman como causada pela sua carga negativa que interage com a carga negativa da parede capilar glomerular (COMPER & GLASGOW, 1995, BLOUCH *et al.* 1997).

Em condições normais apenas uma fração de proteínas de peso molecular intermediário, em particular a albumina, e quase nenhuma das proteínas com alto peso molecular chega ao lúmen tubular. Pelo contrário, ocorre a passagem, através do filtro glomerular, de todas as proteínas de peso molecular inferior a 40.000 D e raio inferiores a 30 Å, assim chamadas de proteínas de baixo peso molecular, que

são quase completamente absorvidas pelos túbulos proximais nos indivíduos normais. Todas estas proteínas que chegam ao lúmen tubular são excretadas em quantidades negligenciáveis nas urinas em condições fisiológicas por causa de um mecanismo muito eficiente de reabsorção total pelas células epiteliais dos túbulos proximais. (MYERS & GUASCH, 1994, D'AMICO & BAZZI, 2003).

Um aumento moderado da permeabilidade da parede capilar glomerular é caracteristicamente encontrado na nefropatia de lesões mínimas e em alguns estágios iniciais de outras doenças glomerulares; (Glomeruloesclerose segmentar focal, nefropatia membranosa, nefropatia diabética). A passagem transglomerular aumentada de proteínas de peso molecular intermediário, principalmente a albumina, nem sempre é acompanhada por uma passagem similar de proteínas de alto peso molecular, tais como IgG, α_2 -macroglobulina ou imunoglobulina do tipo M (IgM). Apesar da sua reabsorção parcial pelas células tubulares, uma fração de proteínas de peso molecular intermediário e albumina escapam ou sobrecarregam o processo reabsortivo e aparecem na urina. A proteinúria resultante é indicada como "proteinúria seletiva".

O índice de seletividade (IS) é amplamente utilizado para descrever alterações de permeabilidade glomerular para as macromoléculas e, quando utilizados como complementar ao exame histológico da biopsia renal representada por um pequeno número de glomérulos, tem a vantagem de refletir a permeabilidade total dos néfrons ativos (TENCER *et al.*, 2000). A determinação desse índice é de extrema utilidade na caracterização, prognóstico e monitoramento da eficiência terapêutica nos casos de proteinúria glomerular (LAURENT *et al.*, 1993).

O Índice de seletividade pode ser calculado por intermédio de uma relação entre as depurações de duas proteínas de pesos moleculares diferentes. Um índice de seletividade (IS) a partir da comparação do clearance de IgG, como um marcador de proteínas de alto peso molecular (P.M.) (P. M. 154.000 daltons) e de transferrina (P. M. 90.000 daltons), como um marcador de proteínas de tamanho intermediário, já tinha sido elaborado em 1964 (JOACHIM, *et al.*, 1964). Outros trabalhos também adotaram este índice de seletividade (CAMERON & WHITE, 1965 e CAMERON & BLANDFORD, 1966) que é determinado pela seguinte fórmula:

$$SI = \frac{uIgG}{sIgG} \times \frac{sTf}{uTf}$$

Desde então, um IS de IgG de 0,2 ou superior passou a ser considerado como indicativo de proteinúria não seletiva, enquanto que o IS com uma relação inferior a 0,2 foi considerado como indicativo de proteinúria seletiva (JOACHIM *et al.*, 1964).

Outro índice de seletividade elaborado em 2011 também foi indicativo de proteinúria seletiva a partir da excreção urinária de IgG (IgGu) e IgG sérica (IgGs), como um marcador de proteínas de alto peso molecular e de albumina urinária (Albu) e albumina sérica (Albs) como proteína de peso molecular intermediário. (MCQUARRIE *et al.*, 2011) representado pela seguinte fórmula:

$$SI = \frac{IgGu}{IgGs} \times \frac{Albs}{Albu}$$

Este trabalho também calculou a fração de excreção de IgG urinária e sérica pela creatinina sérica e urinária, assim como a fração de excreção de albumina

urinária e sérica pela creatinina sérica (Creats) e urinária (Creatu) de acordo com as seguintes fórmulas:

Fração de excreção de albumina (Fealb)

$$Fealb = \frac{Albu}{Albs} \times \frac{Creats}{Creatu} \times 100$$

Fração de excreção de IgG (FeIgG):

$$FeIgG = \frac{IgGu}{IgGs} \times \frac{Creats}{Creatu} \times 100$$

McQuarrie *et al.* (2011) concluíram que esses cálculos em conjunto com outras medidas de proteinúria, puderam prever a progressão da doença renal crônica e deveriam ser utilizados em estudos futuros.

Com a gravidade progressiva das lesões glomerulares, quantidades crescentes de proteínas de alto peso molecular atravessam a parede capilar glomerular, e a quantidade de IgG (peso molecular = 150 kD; raio molecular 55 Å) no lúmen tubular aumenta progressivamente. Um dano mais grave aumenta a permeabilidade da barreira glomerular a proteínas de tamanho progressivamente maior e, devido à saturação dos mecanismos reabsortivos das células tubulares, uma maior porcentagem de proteínas de alto peso molecular é excretada na urina (proteinúria não seletiva) (D' AMICO & BAZZI, 2003).

Deve-se ressaltar que não apenas as lesões estruturais, mas também alterações glomerulares hemodinâmicas afetam a permeabilidade da parede capilar glomerular a macromoléculas. A filtração de proteínas é influenciada não apenas pelas propriedades intrínsecas da membrana da parede capilar glomerular, mas também pelos outros determinantes da taxa de filtração glomerular por néfron isolado: a taxa de fluxo capilar glomerular plasmático (Q_A), a diferença de pressão

glomerular transcapilar hidráulica (ΔP), e a concentração plasmática de proteína na arteríola aferente (C_A) (BRENNER *et al.*, 1977). A hemodinâmica glomerular, e conseqüentemente o ΔP , são influenciados, dentre outros fatores pela ingestão protéica. Assim para avaliar fatores com influência na proteinúria é necessário também quantificar a ingestão protéica.

Marcadores bioquímicos vêm sendo utilizados para estimar a ingestão protéica nos portadores de doença renal crônica. O equivalente protéico do aparecimento de nitrogênio (protein equivalent of nitrogen appearance - PNA) é um método baseado na geração de uréia, já que na vigência de balanço nitrogenado neutro, a geração ou aparecimento de uréia é equivalente à ingestão protéica. (NKF-DOQ, 2000, SARGENT & GOTCH 1979). O PNA é um método simples, sendo considerado uma medida válida e útil para estimar a ingestão protéica na prática clínica e de pesquisa.

É provável que uma dieta rica em sódio afete a hemodinâmica intra-renal, com aumento da pressão capilar glomerular (BRENNER *et al.*, 1977). Esse tipo de dieta altera o equilíbrio desse íon, em rins que tenham a função reduzida, e conseqüentemente menor capacidade de excreção, isso resulta em aumento da pressão arterial, o que eleva a pressão sobre os rins e pode levar à progressão acelerada da insuficiência renal (FORMAN *et al.*, 2012).

A ingestão excessiva de sódio é uma das principais causas de pressão arterial elevada e fator de risco para lesão renal. Em estudos clínicos e experimentais, elevada ingestão de sódio está associada com hipertensão arterial, hipertrofia ventricular esquerda (MARTIN *et al.*, 2004), albuminúria, hipertrofia renal e fibrose. Além disso, estudos observacionais mostraram uma relação positiva entre

a ingestão de sódio, excreção de proteína na urina (DEEN & SATVAT, 1981), elevação do ácido úrico, disfunção endotelial, dano vascular (FORMAN *et al.*, 2012) e a progressão da doença renal (VEGTER *et al.*, 2012). Por outro lado, grande estudo observacional não observou associação entre ingestão de sódio e desenvolvimento de nefropatia diabética em coorte de mais de 6000 pacientes (DUNKLER *et al.*, 2013).

Outros estudos observaram que uma elevada ingestão de sódio aumenta a pressão arterial (PA), a proteinúria, induz hiperfiltração glomerular (WEIR *et al.*, 1995), e afeta negativamente o desfecho renal (JONES-BURTON *et al.*, 2006). Diminuir a ingestão de sal não só reduz a pressão arterial, mas também diminui a albuminúria. Uma dieta com baixa ingestão de sal (5 g por dia) reduziu significativamente a excreção urinária em 24 horas de proteínas em 19% e diminuiu PA sistólica (PAS) e diastólica (PAD) em 8 mmHg e 3 mmHg, respectivamente (SWIFT *et al.*, 2005).

Fan *et al.*, (2014), fizeram uma reavaliação do estudo “Modification of Diet in Renal Disease” (MDRD) em 840 participantes, na qual avaliaram a associação de excreção de sódio em urina de 24 horas com a insuficiência renal e um desfecho composto de insuficiência renal e mortalidade por todas as causas e concluíram que não houve associação da excreção de sódio na urina com a progressão da insuficiência renal recomendando assim a realização de estudos adicionais.

O’Donnel *et al.*, 2014 realizaram um estudo sobre a excreção urinária de sódio e potássio, mortalidade e eventos cardiovasculares em 101.945 participantes de 17 países e verificaram que um consumo de sódio estimado entre 3 g por dia e 6 g por dia foi associada com menor risco de morte e eventos cardiovasculares do que

maior ou menor consumo. Em comparação com a excreção de potássio inferior a 1,50 g por dia, verificaram que uma maior excreção de potássio foi associada a um menor risco de morte e eventos cardiovasculares.

De maneira geral, os estudos que avaliam a ingestão de sódio o fazem levando em consideração que mais de 95% do sódio ingerido é excretado na urina, e que a avaliação dietética apresenta muitos problemas operacionais. Portanto, utilizam a excreção de sódio urinário de 24h e consideram-no o melhor marcador do consumo diário de sódio, apesar da grande variabilidade intra-individual. (FROST *et al.*, 1991).

Um estudo realizado no Brasil observou uma correlação linear positiva entre a excreção urinária de sódio e pressão arterial sistólica e diastólica. Indivíduos hipertensos apresentaram maior excreção urinária de sódio e relação sódio/potássio, quando comparados com indivíduos normotensos. Verificou-se também que a ingestão de sódio foi fortemente influenciada pelo nível socioeconômico o que pode, ainda que parcialmente, explicar a alta prevalência de hipertensão arterial nas classes socioeconômicas mais baixas (BISI MOLINA *et al.*, 2003).

Frente ao aumento de ingestão de sódio, alguns indivíduos excretam maiores quantidades de sódio sem um aumento na pressão arterial (sódio resistentes) e outros não (sódio-sensíveis) (COWLEY, 1997). A resposta fisiológica a um aumento na ingestão de sódio resultaria na redução da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e um aumento na liberação do peptídeo natriurético atrial, sendo que cada um desses sistemas interage com outros sistemas e entre si, além de atuarem, também, na redução da atividade simpática direcionada para os rins. As diferenças genéticas responsáveis por essas diferentes respostas do organismo

(sódio-sensíveis e sódio-resistentes) ainda não são bem conhecidas em humanos. É difícil diferenciar, *a priori*, quem é sódio sensível ou resistente, principalmente quando se estuda uma amostra heterogênea do ponto de vista racial. Quanto a essa questão, alguns estudos já evidenciaram que indivíduos negros têm uma maior sensibilidade ao sódio quando comparados a indivíduos brancos (WEINBERGER, 1996). No entanto, a resposta da pressão arterial às mudanças na ingestão de sal varia consideravelmente de um indivíduo para outro, o que é um fenômeno conhecido como "sensibilidade ao sal". Um estudo epidemiológico (WEINBERGER *et al.*, 1986) indicou que 51% dos pacientes hipertensos e 26% dos Normotensos mostram sensibilidade ao sal.

A presença de DRC é um marcador de sensibilidade ao sal, nesses doentes o número de néfrons funcionantes cai muito antes da diminuição da filtração glomerular diminuir, diminuindo a capacidade dos rins para excretar sódio e a sensibilidade salina da pressão arterial aumenta com o declínio da função renal (MENG *et al.*, 2014). A ativação do sistema renina-angiotensina, o aumento da atividade do sistema nervoso simpático, o aumento da síntese de endotelina, a diminuição da medulipina, que é uma substância vasodilatadora secretada pelo rim, e a anormalidade da renalase podem também estar envolvidas na patogênese da hipertensão renal. Porém, o mecanismo principal parece ser a expansão no volume de fluido extracelular (MAILLOUX, 2001, JOHNSON *et al.*, 2002,).

A ingestão de sal e a expansão no volume de fluido extracelular estão mais relacionadas com hipertensão na DRC. Mesmo que a taxa de filtração glomerular diminua em certo grau, o rim ainda pode compensar a excreção de

sódio. A progressão da perda de filtração glomerular compromete ainda mais a capacidade dos rins para excretar o excesso de sódio até que a expansão no volume de fluido extracelular seja causada, a curva de natriurese pressórica deslocada e a PA seja significativamente aumentada (MENG *et al*, 2014).

Embora a hipertensão esteja associada a um aumento do consumo de sódio em pacientes diabéticos poucos estudos têm abordado o papel da ingestão de sódio sobre a pressão arterial e hemodinâmica renal no diabetes tipo 2. Recentemente foi mostrado que, em pacientes diabéticos Tipo 1 e Tipo 2 com a excreção de albumina aumentada, a sensibilidade da pressão arterial ao consumo de sódio é maior do que em pacientes com normoalbuminúria (TREVISAN *et al.*, 1998, IMANISHI *et al.*, 2001; VEDOVATO *et al.*, 2004).

Ademais, se a carga aniônica da membrana basal é preservada as excreções urinárias de IgG, que é eletricamente neutra e de albumina, que é aniônica, poderiam aumentar paralelamente quando uma dieta rica em sódio ocasiona o aumento da pressão glomerular, o que não mudaria a seletividade da proteinúria. A seletividade glomerular em 19 pacientes com diabetes tipo 2 foi avaliada por intermédio de alterações no clearance fracional de proteínas com diferentes tamanhos e cargas quando os pacientes foram colocados em duas dietas com teor de sódio diferentes (YOSHIOKA *et al.*, 1998). Em pacientes normoalbuminúricos, a dieta rica em sódio aumentou a depuração fracionada de IgG, que é eletricamente neutra, mas a depuração fracionada de albumina, que é aniônica, manteve-se inalterada, sugerindo que a carga do poro da barreira glomerular não foi afetada. No entanto, em pacientes com albuminúria, a dieta rica em sódio aumentou a depuração

fracionada de IgG e albumina de igual modo, indicando alguma neutralização na carga dos poros da barreira glomerular.

Estudo que avaliou a ingestão de cloreto de sódio verificou que a menor na excreção de proteínas na urina associou-se a menor excreção de cloreto de sódio nesses pacientes (CIANCIARUSO *et al.*, 1998). Outro estudo com um número maior de indivíduos mostrou que mesmo uma pequena redução no consumo de cloreto de sódio (9,7 g para 6.5g/dia), reduziu a excreção urinária de albumina (SWIFT *et al.*, 2005).

Sumarizando as premissas já expostas: as doenças renais têm assumido papel cada vez mais relevante na carga de sofrimento humano nos dias de hoje, a seletividade da proteinúria é importante marcador de evolução dessas doenças e tornar a proteinúria mais seletiva, poderia constituir objetivo a ser almejado no sentido de atenuar o crescimento da prevalência de insuficiência renal. Por outro lado, a ingestão de sódio associa-se, por mecanismos hemodinâmicos e não hemodinâmicos, a aumento da quantidade de proteinúria, o que prevê pior evolução. Se a ingestão de sódio é capaz de influenciar não só a quantidade, mas também a seletividade da proteinúria é um assunto ainda não conhecido. Apenas um pequeno estudo realizado em portadores de nefropatia diabética avaliou essa questão. Nenhum estudo, de nosso conhecimento, avaliou a associação da excreção de sódio em 24 horas e a seletividade da proteinúria na nefropatia hipertensiva e nas doenças glomerulares. Portanto, este estudo a avaliou se a menor excreção de sódio se associou à melhora da seletividade da proteinúria nesses pacientes. Assim, temos como hipótese que a menor excreção de sódio possa se associar à melhora da seletividade da proteinúria nesses pacientes.

Objetivo

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi avaliar a associação entre variação da ingestão de sódio e variação da proteinúria, albuminúria, excreção urinária de IgG e seletividade da proteinúria em portadores de DRC não dialítica de várias etiologias.

Material e Métodos

Material e Métodos

3.1- Delineamento

Este estudo constitui trabalho observacional prospectivo. Após avaliação inicial, que constou de entrevista e aferição da pressão arterial, foram colhidas amostras de urina e sangue para as análises que foram descritas abaixo. Os pacientes foram reavaliados em seis meses após a avaliação inicial na qual se aferiu a pressão arterial novamente e foram repetidas as análises de sangue e urina.

3.2 - Grupos

Após as análises efetuadas os pacientes foram divididos quanto à ingestão estimada de sódio urinário em 24 horas em quatro grupos com o intuito de evitar o fenômeno de regressão a média.

1- Pacientes com sódio urinário inicial abaixo de 160 mEq/ 24h que na reavaliação após 6 meses mantiveram sódio urinário abaixo 160 mEq/ 24h. Grupo 1, (G1).

2- Pacientes com sódio urinário inicial abaixo de 160 mEq/24h que na reavaliação após 6 meses aumentaram o sódio urinário acima de 160 mEq/24h. Grupo 2, (G2).

3- Pacientes com sódio urinário acima de 160 mEq/24h que na reavaliação após 6 meses reduziram o sódio mas ainda acima de 160 mEq/24h. Grupo 3, (G3).

4- Pacientes com sódio urinário inicial acima de 160 mEq/24h que na reavaliação após 6 meses continuaram com o sódio urinário acima de 160 mEq/24h. Grupo 4, (G4).

O valor de 160 mEq/24h foi estabelecido uma vez que este valor foi a mediana do sódio urinário dos pacientes de nossos ambulatórios nos quais foi

previamente avaliado esse íon (dados próprios não publicados: casuística do ambulatório de DRC da Faculdade de Medicina de Botucatu -UNESP).

3.3 - Tamanho amostral

Inicialmente, estimou-se o número de 45 pacientes, que é suficiente para detectar-se uma diferença de 0,300 g na proteinúria de 24 h com desvio padrão das diferenças de 0,700 g, erro alfa de 0,05 e erro beta de 0,2. Acrescentando como segurança cinco pacientes por grupo e, tendo em vista que pretendíamos utilizar quatro grupos, portanto o tamanho amostral total inicialmente projetado era de 200 pacientes. Tendo em vista que a diferença da proteinúria dos 87 pacientes, em módulo foi de 0,81g e o desvio padrão das diferenças foi de 1,54 g, para um erro alfa de 0,05, com o número de 87 pacientes o erro beta estimado foi de 0,001. Assim foi atingida diferença estatística com um número inferior de pacientes e encerrada a coleta de dados.

3.4- Aspectos éticos

Este estudo obedeceu à resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP FMB- PC 4372/2012. Todos os participantes aceitaram livremente participar do estudo, receberam as orientações da autora e assinaram o Termo de Consentimento livre e esclarecido.

3.4.1- Critérios de Inclusão

- Diagnóstico de doença renal crônica segundo as diretrizes brasileiras de doença renal crônica (www.sbn.org.br)
- Idade superior a 18 anos e inferior a 80 anos.
- Pacientes em tratamento conservador;

- Proteinúria maior que 500mg/24h

3.4.2- Critérios de exclusão

- Vigência de terapia imunossupressora;
- Fase acelerada ou maligna de Hipertensão arterial;
- Cirrose hepática.
- Pacientes com déficit cognitivo;
- Neoplasia;
- Mudança de medicações durante o seguimento

3.5 - Variáveis avaliadas

Na primeira consulta, foi registrado o diagnóstico da causa da doença renal crônica, idade, sexo, raça tabagismo, peso, estatura, índice de massa corpórea (IMC) ($\text{peso (kg) / altura}^2 \text{ (m}^2\text{)}$), medicação e pressão arterial em consultório (aferida por meio de um esfigmomanômetro aneróide e um estetoscópio no braço esquerdo na posição sentada por três vezes). Na reavaliação foi aferida novamente a pressão arterial da mesma maneira.

Foram avaliados nos momentos inicial e final os seguintes dados laboratoriais abaixo:

Urina

- Amostras de urina de 24h foram avaliadas quanto a sua albuminúria, proteinúria, creatinina, sódio, potássio, uréia, e amostras únicas de urina para determinar o valor de IgG.

Sangue

- As amostras de sangue foram avaliadas quanto às proteínas totais (Albumina e globulina), sódio, creatinina, uréia, IgG sérica, potássio, ácido úrico sérico, glicose e hemoglobina glicada.

3.6- Coleta amostral da urina:

3.6.1 - Métodos de Análises

Amostra de urina de 24 h.

Albuminúria

A albumina urinária foi detectada pela técnica de Turbidimetria multiplicada pelo volume urinário de 24h e expressa a quantidade de albumina em mg/24h.

Proteinúria, Creatinina e Sódio

Foram avaliadas em uma amostra de urina de 24h pelo método de química seca. As amostras foram analisadas no equipamento autoanalyzer (VITROS 950).

Potássio, Uréia

O potássio e uréia foram avaliados pelo método de química seca o método de laminas VITROS, e o kit calibrador 2 VITROS Chemistry Products nos sistemas Químicos VITROS.

Amostra única de urina

Para a análise da IgG urinária foi coletada uma amostra única de urina (primeira da manhã) da qual retirou-se uma alíquota para posterior análise no momento inicial e repetida novamente a coleta após 6 meses.

IgG

A determinação quantitativa *in-vitro* das imunoglobulinas do tipo G na urina humana foi realizada por intermédio do método de imunonefelometria, máquina BNII-Siemens.

Índice de seletividade

O índice de seletividade (IS) foi calculado usando a seguinte fórmula (MCQUARRIE *et al* 2011):

$$SI = \frac{IgGu}{IgGs} \times \frac{Albs}{Albu}$$

Fração de excreção de albumina

A Fração de excreção de albumina (Fealb) foi calculada usando a seguinte fórmula (MCQUARRIE *et al* 2011):

$$Fealb = \frac{Albu}{Albs} \times \frac{Creats}{Creatu} \times 100$$

Fração de excreção de IgG

Fração de excreção de IgG (FeIgG) foi calculada usando a seguinte fórmula (MCQUARRIE *et al* 2011):

$$FeIgG = \frac{IgGu}{IgGs} \times \frac{Creats}{Creatu} \times 100$$

Cálculo do PNA (estimativa da ingestão protéica)

$$PNA = \left(\frac{Uréia\ urinária\ \left(\frac{mg}{l}\right) \times volume\ (L)}{2,14} \div 1440 \right) \times 9,35 + 11,04$$

Coleta Amostral no Sangue:

Proteínas Totais

A dosagem de proteínas totais foi realizada pelo teste de Química Seca, Máquina VITROS 5.1 (Johnson & Johnson).

Creatinina, Potássio, Uréia, Sódio, Ácido úrico e Glicose

Foram avaliadas pelo método de Química Seca. As amostras foram colocadas no autoanalyzer (VITROS 950) o método de laminas VITROS, e o kit calibrador 2 VITROS Chemistry Products nos sistemas Químicos VITROS.

IgG

A determinação quantitativa *in-vitro* das imunoglobulinas do tipo G no sangue humano foi realizada por intermédio do método de imunonefelometria BNII-Siemens.

Hemoglobina Glicada

A dosagem de hemoglobina glicada foi realizada utilizando os princípios de alto desempenho de cromatografia líquida (HPLC) o analisador HPLC automatizado G7 da Tosoh. Os cromatogramas foram expressos em porcentagens.

3.7- Análise Estatística

Após a tabulação dos dados descritos acima, foram realizados os testes estatísticos apropriados. Inicialmente, foi realizada uma estatística descritiva dos dados com frequências e porcentagens para as variáveis qualitativas e média e desvio padrão para as variáveis quantitativas.

Para verificar a associação entre a ingestão estimada de sódio em quatro grupos considerando o momento pré e o momento pós e as variáveis categóricas de interesse foi realizado o Teste do Qui Quadrado ou Exato de Fisher quando necessário.

As variáveis não categóricas foram submetidas a teste de normalidade. As variáveis de distribuição normal foram comparadas entre os grupos e entre os momentos por análise de variância (ANOVA) de duas vias para amostras repetidas, seguida de comparações múltiplas pelo método de Tukey. Para as variáveis contínuas e não paramétricas foi ajustado um Modelo Linear Generalizado com distribuição gama.

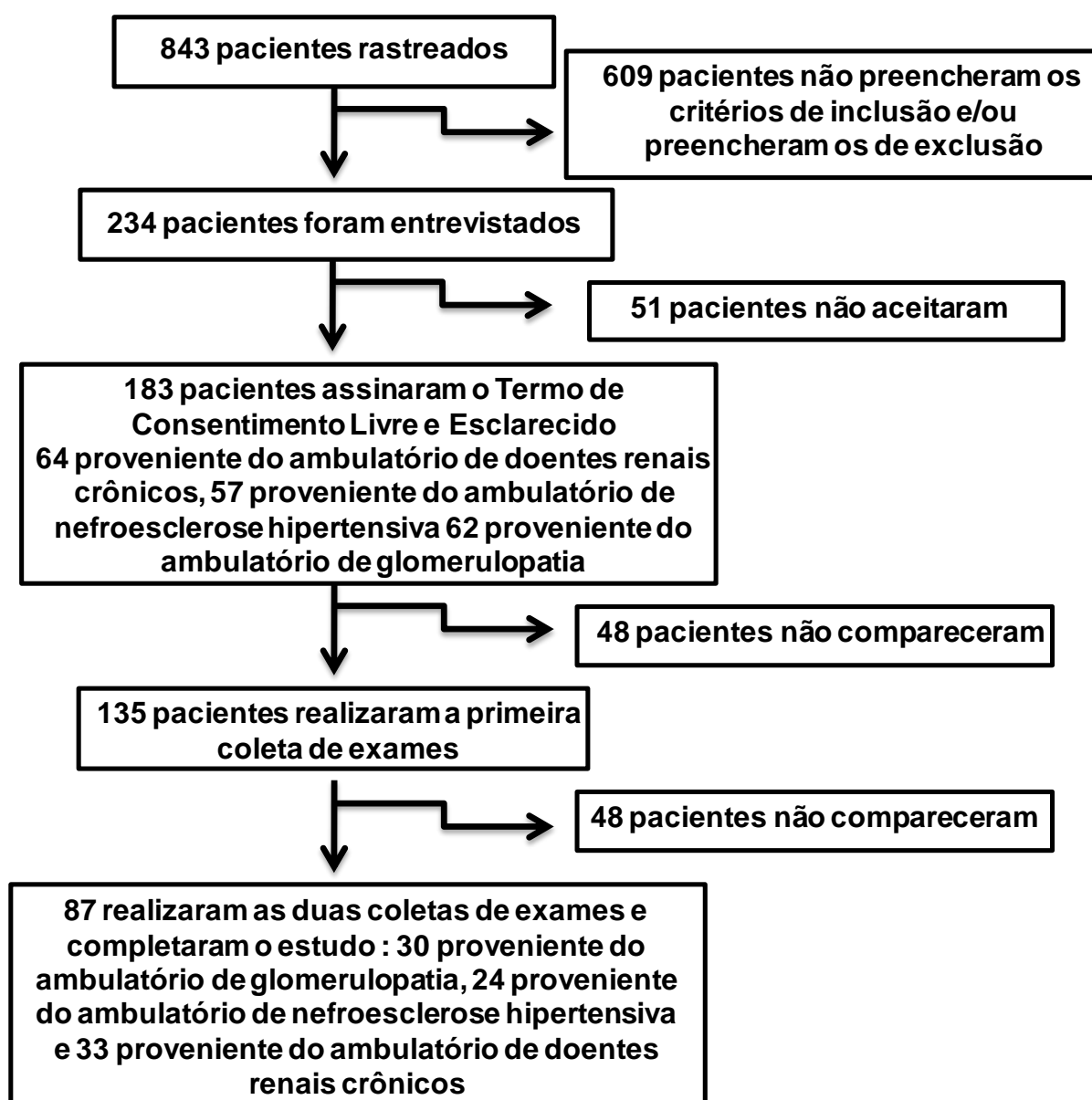
Para ajustar a associação entre variações da ingestão estimada de sódio e as variáveis desfecho para possíveis variáveis de confundimento, foi utilizado um Modelo Linear generalizado Múltiplo usando as variáveis independentes com significado clínico. Em seguida, à guisa de ilustração, foram plotados gráficos das variáveis que apresentaram significância estatística. As variáveis contínuas foram apresentadas como regressão linear. Considerou-se $p < 0,05$ como nível de significância. O programa utilizado para realizar as análises foi o programa SAS for Windows, versão 9.2.

Resultados

Resultados

Este estudo avaliou 87 pacientes portadores de doença renal crônica, de diferentes etiologias, em tratamento conservador em dois momentos, separados por um intervalo de seis meses. O fluxograma de rastreo está ilustrado no quadro 1.

Quadro 1: Fluxograma de rastreo dos pacientes deste trabalho



A tabela 1 descreve os dados demográficos e antropométricos. Os grupos foram homogêneos quanto ao sexo, raça, peso, estatura e IMC. O grupo que apresentava menor excreção de sódio no tempo zero e diminuição dessa excreção apresentou idade inferior aos demais grupos, porém sem significância estatística no teste de comparações múltiplas (Tukey).

De um total de 14 pacientes do G1 um paciente era tabagista e etilista e 13 pacientes não eram tabagistas e nem etilistas. De um total de 28 pacientes do G2 três pacientes eram tabagistas, 25 não tabagistas, um paciente etilista e 27 não etilistas. De um total de 30 pacientes do G3, um era tabagista, 29 não tabagistas, havia sete pacientes etilistas e 23 não etilistas. De um total de 15 pacientes do G4, três eram tabagistas e 12 não tabagistas e dois pacientes eram etilistas e 13 não etilistas. O tabagismo e o etilismo foram homogêneos entre os grupos.

Tabela 1: Dados demográficos dos pacientes participantes do estudo, dividido de acordo com o consumo de sódio em 24h

Sódio Inicial	Variação do sódio	Idade (anos)	Sexo feminino	Raça branca	Peso (Kg)	Estatura (m)	IMC (Kg/m ²)
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G1)	49±15,7 ^a	8	13	75,6±16	1,62±0,11	28,6±5,4
	Aumento (n=28; G2)	61±13,1 ^a	14	23	77,4±14,8	1,65±0,09	28,2±5
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G3)	51±17 ^a	15	24	81,6±18,1	1,67±0,09	29,2±5,8
	Aumento (n=15; G4)	56±13,5 ^a	3	13	83,4±15,2	1,71±0,12	28,7±6,5
p		0,035	0,161	0,725	0,413	0,229	0,895

*Grupos com diferenças estatísticas: letras diferentes. **IMC**= Índice de Massa Corpórea. Dados expressos em média ± desvio padrão e testados por análise de variância (variáveis contínuas) e valores absolutos e testados por teste do qui quadrado ou exato de Fisher (proporções).

4.1- Etiologias:

Após a coleta dos dados os pacientes foram separados em quatro grupos quanto à ingestão estimada de sódio e apresentaram as seguintes etiologias: Diabetes mellitus (Insuficiência renal crônica estágio III, IV por nefropatia diabética), Nefrosclerose hipertensiva (Hipertensão maligna, resistente), Glomerulopatias (Glomerulonefrite Segmentar e Focal, Glomerulonefrite Membranosa, Nefropatia por IgA, Proteinúria subnefrótica, Glomerulonefrite Proliferativa Mesangial, Glomerulonefrite Proliferativa Endocapilar Lúpica, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Glomerulonefrite de Wegener), Isquemia renal (nefropatia isquêmica, doença renovascular) e outras (doença renal policística).

As possíveis etiologias da DRC foram agrupadas e estão ilustradas na tabela 2. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, entretanto o “p” resultou 0,066. Caso se compare a frequência de etiologia glomerular com as demais etiologias ocorre diferença estatística com maior frequência desta etiologia no G3.

Tabela 2: Etiologias das doenças renais dos pacientes distribuídas quanto à ingestão de sódio

Etiologia	Sódio < 160mEq/24h		Sódio ≥ 160 mEq/24h		p
	Diminuição G1; n=14	Aumento G2; n=28	Diminuição G3; n=30	Aumento G4; n= 15	
Diabetes Mellitus	5	9	9	4	
Glomerulopatias	5	5	16	6	
Nefrosclerose Hipertensiva	2	10	3	0	0,066
Isquemia renal	2	3	2	4	
Outros	0	1	0	1	

*Dados expressos em valores absolutos e testados por teste do qui quadrado

A tabela 3 mostra as medicações no momento zero dos pacientes de acordo com a excreção urinária de sódio em 24 h e o seu comportamento. Observa-se que não ocorreram diferenças estatísticas entre os grupos, com exceção dos bloqueadores dos canais de cálcio que foram mais frequentes em pacientes que iniciaram o estudo com menor excreção de sódio e aumentaram no decorrer do tempo. É importante ressaltar que os pacientes não tiveram alterações na prescrição das medicações durante o estudo, bem como negaram alterações destas por automedicação no momento final.

Tabela 3. Medicações dos participantes de acordo com a excreção urinária de sódio em 24h e o seu comportamento

Medicações	Sódio < 160 mEq/24h		Sódio ≥ 160 mEq/24h		p
	Diminuição (n=14; G=1)	Aumento (n=28; G=2)	Diminuição (n=30; G=3)	Aumento (n=15; G=4)	
IECA	8	12	16	8	0,790
BRA	9	11	17	7	0,389
Espironolactona	3	3	4	1	0,666
Betabloqueadores	7	10	11	8	0,581
Diuréticos	12	20	21	14	0,242
Bloqueadores dos canais de cálcio	6	23	14	8	0,021
Simpatolíticos	1	8	5	1	0,195
Vasodilatadores	1	4	4	1	0,821
Nitratos	1	0	0	0	0,454
Imunossupressores	3	0	4	3	0,104
Insulina	5	8	6	4	0,955
Anti-diabéticos orais	4	4	7	1	0,370
Bicarbonato de sódio	2	6	4	2	0,962
Vitamina D	4	9	12	4	0,683
Quelante de fósforo	4	4	6	4	0,667
Alopurinol	3	12	10	10	0,069
Estatina	10	21	19	12	0,476
Fibrato	0	2	7	1	0,145
Antiagregação plaquetária	8	15	13	10	0,503
Anti-coagulantes	1	1	2	2	0,693
Levotiroxina	2	2	0	2	0,223
Inibidores da bomba de prótons	4	10	13	10	0,156

(IECA) Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina, (BRA) Bloqueadores do Receptor da Angiotensina II

A tabela 4 mostra os grupos divididos quanto ao sódio urinário em mEq/24h de acordo a mediana da ingestão estimada de sódio de 160 mEq/24h e seu comportamento no decorrer do tempo. O grupo que iniciou o estudo ingerindo menos sódio e terminou o estudo mantendo essa baixa ingestão apresentou uma média de 126±35,6 mEq/24h no momento 0 (momento inicial) e 99±30,8 mEq/24h no momento 1 (após 6 meses) o grupo que iniciou o estudo ingerindo menos sódio e aumentou esse consumo apresentou uma média de 118±26,3 mEq/24h no momento 0 e uma média de 169±60,7 mEq/24h no momento 1. O grupo que iniciou o estudo ingerindo sódio acima da mediana de 160 mEq/24hs e diminuíram essa ingestão ainda se mantiveram acima da mediana com uma média de 259±79,8 mEq/24h no momento 0 e uma média de 190±72,8 mEq/24h no momento 1 e o grupo que iniciou o estudo tendo uma alta ingestão de sódio e após seis meses aumentaram ainda mais esta ingestão apresentaram uma média de 229±70,6 mEq/24h no momento 0 e uma média de 302±92,5 mEq/24h no momento 1.

Tabela 4: Sódio urinário em mEq/24h de acordo a mediana da ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		p
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	126±35,6	99±30,8	-
	Aumento (n=28; G=2)	118±26,3	169±60,7	-
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	259±79,8	190±72,8	-
	Aumento (n=15; G=4)	229±70,6	302±92,5	-
p		-	-	

Dados expressos em média ± desvio padrão

A tabela 5 mostra a concentração do sódio urinário em mEq/l de acordo com a ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo. Observa-se que a concentração de sódio urinário em mEq/ l seguiu o mesmo comportamento

que o sódio urinário nas 24h, nos grupos com diminuição e aumento na ingestão estimada de sódio.

Tabela 5: Concentração do sódio urinário em mEq/L de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		p
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	106±39,4	91±33,5	-
	Aumento (n=28; G=2)	93±33,5	121±50,1	-
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	105±31,5	84±28,3	-
	Aumento (n=15; G=4)	107±18,4	137±43,8	-
p		-	-	

Dados expressos em média ± desvio padrão

A tabela 6 ilustra a concentração de sódio sérico em mEq/l de acordo com a ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo. Observa-se que entre os grupos e os momentos não houve diferença estatística.

Tabela 6: Sódio sérico em mEq/l de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		p
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	139±2,8	139±4,8	0,849
	Aumento (n=28; G=2)	140±4,1	141±5,6	
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	141±4,4	139±4,9	
	Aumento (n=15; G=4)	141±4,0	142±2,8	
P		>0,05		

Dados expressos em média ± desvio padrão ANOVA e Tukey.

A tabela 7 apresenta o comportamento da pressão arterial sistólica (PAS) de acordo com ingestão estimada de sódio. Observa-se que os grupos que aumentaram a ingestão estimada de sódio também aumentaram a PAS e os grupos que diminuíram a ingestão estimada de sódio também diminuíram a PAS. Assim as

variações da PAS seguiram as variações da ingestão estimada de sódio na análise longitudinal.

Tabela 7. Comportamento da pressão arterial sistólica (mm Hg) de acordo com a ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		p
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	147±30,8	129±21,5 ^{ad}	<0,001
	Aumento (n=28; G=2)	144±23,1	158±22,2 ^b	<0,001
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	144±17,4	128±14,4 ^{ac}	<0,001
	Aumento (n=15; G=4)	126±18,6	148±27,1 ^{bd}	<0,001
p		<0,05	<0,05	<0,001

*Grupos com diferenças estatísticas: letras diferentes: dados expressos em média ± desvio padrão, ajustado ao Modelo Linear Generalizado com distribuição gama.

A tabela 8 apresenta o comportamento da pressão arterial diastólica (PAD) de acordo com ingestão estimada de sódio. Observa-se que os grupos que diminuíram a ingestão estimada de sódio também diminuíram a PAD com significância estatística e nos grupos que aumentaram a ingestão estimada de sódio, houve aumento numérico da PAD, sem atingir significância estatística. Assim as variações da PAD, de maneira geral, também seguiram as variações da ingestão estimada de sódio na análise longitudinal.

Tabela 8. Comportamento da pressão arterial diastólica (mm Hg) de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		P
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	87±16,0	81±14,4	0,049
	Aumento (n=28; G=2)	85±10,4	86±9,9	0,873
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	86±12,2	81±9,1	0,015
	Aumento (n=15; G=4)	77±8,8	83±13,9	0,084
p		<0,05	<0,05	0,015

*Dados expressos em média ± desvio padrão, ajustado ao Modelo Linear Generalizado com distribuição gama.

A tabela 9 apresenta o comportamento do volume urinário de acordo com a ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo. O comportamento do volume urinário não atingiu significância estatística entre os momentos, mas observa-se que, numericamente, os grupos que aumentaram a ingestão estimada de sódio de maneira geral apresentaram maior volume urinário e os grupos que diminuíram a ingestão estimada de sódio apresentaram menor volume urinário.

Tabela 9: Comportamento do Volume urinário de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		p
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	1407±495,8 ^a	1140±295,0 ^a	0,450
	Aumento (n=28; G=2)	1382±412,4 ^a	1485±541,3 ^a	0,454
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	2636±979,8 ^b	2401±878,9 ^b	0,124
	Aumento (n=15; G=4)	2239±882,9,2 ^b	2464±1183,7 ^b	0,294
p		<0,05	<0,05	

Grupos com diferenças estatísticas: letras diferentes: *Dados expressos em média ± desvio padrão, ajustado ao Modelo Linear Generalizado com distribuição gama.

A tabela 10 mostra o clearance de creatinina de acordo com a ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo. Observa-se que houve diferença entre os grupos nos dois momentos. O grupo G1 foi o único que apresentou diferença estatística entre os momentos e o G2 apresentou menor clearance em relação aos demais.

Tabela 10: Clearance de creatinina (ml/min) de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		P
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	57±41,3 ^a	50±39,4 ^a	0,046
	Aumento (n=28; G=2)	41±38,4 ^b	38±32,1 ^b	0,299
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	53±31,2 ^a	52±32,5 ^a	0,253
	Aumento (n=15; G=4)	55±38,4 ^a	49±37,4 ^a	0,527
P		<0,05	<0,05	

Grupos com diferenças estatísticas: letras diferentes: Dados expressos em média ± desvio padrão, ajustado ao Modelo Linear Generalizado com distribuição gama.

A tabela 11 apresenta a creatinina urinária de acordo com a ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo. Observa-se que a creatinina urinária não apresentou diferença estatística entre os momento 0 e momento 1.

Tabela 11: Creatinina urinária (mg/dL) de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		p
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	71±28,2 ^a	77±35,0	0,793
	Aumento (n=28; G=2)	65±29,9 ^b	63±25,2	0,968
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	55±20,0 ^b	56±20,5	0,224
	Aumento (n=15; G=4)	67±23,8 ^b	59±26,6	0,444
p		>0,05		

*Grupos com diferenças estatísticas: letras diferentes: Dados expressos em média ± desvio padrão, ajustado ao Modelo Linear Generalizado com distribuição gama.

A tabela 12 mostra a creatinina sérica de acordo com a ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do estudo. Essa tabela demonstra que não houve alteração no valor da creatinina entre os grupos e momentos.

Tabela 12: Creatinina sérica em mg/dL de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		p
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	1,7±1,23	1,8±1,38 ^a	0,199
	Aumento (n=28; G=2)	2,3±1,33	2,5±1,52 ^a	
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	2,3±1,20	2,2±1,20 ^b	
	Aumento (n=15; G=4)	2,3±1,10	2,4±1,14 ^a	
p		>0,05		

*Grupos com diferenças estatísticas: letras diferentes: Dados expressos em média ± desvio padrão teste estatístico: ANOVA e Tukey.

A tabela 13 mostra o clearance de uréia de acordo com a ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo. Observa-se que houve diferença entre os grupos nos dois momentos, sendo que o G2 apresentou menor clearance em relação aos demais. Entretanto, não houve diferenças quanto aos

momentos em nenhum dos grupos. Assim variações da ingestão estimada de sódio não se associaram a variações do clearance de uréia.

Tabela 13: Clearance de Uréia em ml/min de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		p
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	22±20,2 ^a	21±16,5 ^a	0,779
	Aumento (n=28; G=2)	15±10,8 ^b	15±10,1 ^b	0,823
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	27±19,9 ^a	25±18,5 ^a	0,480
	Aumento (n=15; G=4)	20±15,3 ^a	20±17,9 ^a	0,843
p		<0,05		

*Grupos com diferenças estatísticas: letras diferentes: Dados expressos em média ± desvio padrão, ajustado ao Modelo Linear Generalizado com distribuição gama.

A tabela 14 demonstra a excreção de uréia urinária de acordo com a ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo. Observa-se que não ocorreu diferença estatística entre os grupos e nem entre os momentos, o que mostra que as variações da excreção de uréia urinária não se associaram as variações da ingestão estimada de sódio.

Tabela 14: Excreção de Uréia urinária em mg/dl em 24h de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		p
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	1060±534,6	1032±417,4	0,336
	Aumento (n=28; G=2)	876±308,0	851±271,3	0,218
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	840±323,7	720±295,8	0,052
	Aumento (n=15; G=4)	863±349,7	835±450,1	0,705
p		>0,05	>0,05	

* Dados expressos em média ± desvio padrão, ajustado ao Modelo Linear Generalizado com distribuição gama.

A tabela 15 mostra a uréia sérica de acordo com a ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo. Observa-se que não ocorreu diferença estatística entre os grupos e nem entre os momentos, o que mostra que as

variações da uréia sérica não se associaram com as variações da ingestão estimada de sódio.

Tabela 15: Uréia sérica em mg/dl de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		p
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	58±29,6	60±35,4	0,943
	Aumento (n=28; G=2)	73±33,1	77±41,0	
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	74±44,4	68±40,8	
	Aumento (n=15; G=4)	80±35,3	82±35,0	
p		>0,05		

*Dados expressos em média ± desvio padrão teste estatístico: ANOVA e Tukey.

A tabela 16 mostra a estimativa da ingestão protéica (PNA) e seu comportamento no decorrer do tempo. Observa-se que no momento 0 ocorreu diferença estatística entre os grupos. Os pacientes que ingeriram mais sódio apresentaram um maior consumo estimado de proteína no tempo zero, porém o G3 grupo com maior ingestão estimada de sódio e diminuição posterior apresentou diminuição estatisticamente significativa no consumo estimado de proteína.

Tabela 16: Concentração de PNA (estimativa da ingestão protéica) e seu comportamento no decorrer do tempo

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		p
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	0,72±0,36 ^a	0,64±0,26	0,149
	Aumento (n=28; G=2)	0,63±0,20 ^a	0,64±0,33	0,756
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	0,96±0,36 ^{bc}	0,78±0,29	<0,001
	Aumento (n=15; G=4)	0,83±0,29 ^{ac}	0,69±0,33	0,157
p		<0,05	>0,05	

*Grupos com diferenças estatísticas: letras diferentes: Dados expressos em média ± desvio padrão, ajustado ao Modelo Linear Generalizado com distribuição gama.

A tabela 17 mostra a excreção de potássio urinário de acordo com a ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo. De maneira geral, os grupos com maior ingestão estimada de sódio apresentaram maior ingestão

estimada de potássio. Entretanto, observa-se que entre os momentos não ocorreu diferença estatística.

Tabela 17: Excreção de potássio urinário em mEq/24h de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		p
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	35±15,0 ^a	32±11,2 ^a	0,660
	Aumento (n=28; G=2)	33±11,9 ^a	37±15,1 ^a	
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	58±29,1 ^b	52±25,6 ^b	0,094
	Aumento (n=15; G=4)	49±18,0 ^{ab}	52±30,3 ^{ab}	
p		<0,05	<0,05	

*Grupos com diferenças estatísticas: letras diferentes: Dados expressos em média ± desvio padrão, ajustado ao Modelo Linear Generalizado com distribuição gama.

A tabela 18 mostra o potássio sérico de acordo com a ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo. Observa-se que não ocorreram diferenças estatísticas entre os grupos e entre os momentos.

Tabela 18: Potássio sérico em mEq/l de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		p
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	4,5±0,61	4,6±0,66	0,342
	Aumento (n=28; G=2)	4,8±0,57	4,8±0,58	
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	4,7±0,64	4,6±0,59	
	Aumento (n=15; G=4)	4,8±0,44	5,0±0,88	
p		>0,05		

*Dados expressos em média ± desvio padrão ANOVA e Tukey.

A tabela 19 mostra o comportamento da proteinúria em g/24h de acordo com a ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo. Observa-se que ocorreram diferenças estatísticas entre os grupos. Dentre os que aumentaram a ingestão estimada de sódio, a excreção de proteína aumentou e dentre os grupos que diminuiram a ingestão estimada de sódio, a excreção de

proteína na urina também diminuiu. Isso mostra que o sódio urinário teve uma associação direta com a proteinúria nesses pacientes.

Tabela 19: Comportamento da proteinúria em g/24h de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		p
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	1,5±0,63 ^a	1,1±0,87 ^a	0,009
	Aumento (n=28; G=2)	1,9±1,95 ^a	2,9±2,64 ^{bd}	0,008
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	2,8±3,00 ^b	1,8±2,38 ^c	0,003
	Aumento (n=15; G=4)	1,8±1,84 ^a	2,6±2,12 ^d	0,006
p		<0,05	<0,05	

*Grupos com diferenças estatísticas: letras diferentes: Dados expressos em média ± desvio padrão, ajustado ao Modelo Linear Generalizado com distribuição gama.

A tabela 20 mostra a concentração de proteína urinária de acordo com a ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo. Observa-se que ocorreram diferenças estatísticas entre os grupos. Dentre os grupos que aumentaram a ingestão estimada de sódio, de maneira geral, a concentração de proteína urinária aumentou e dentre os grupos que diminuíram o consumo de sódio, a concentração de proteína urinária melhorou. Vale ressaltar que os grupos com menor ingestão de sódio e diminuição posterior e os grupos com maior ingestão e aumento posterior apresentaram variações que não atingiram diferença estatística. Isso mostra que a concentração de proteína urinária de maneira geral, acompanhou o comportamento da excreção de sódio em 24h.

Tabela 20: Concentração de proteína urinária (mg/dL) na alíquota retirada do volume de 24h de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		p
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	134±94,7	96±74,1 ^a	0,128
	Aumento (n=28; G=2)	161±172,6	233±255,4 ^b	0,031
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	115±112,2	78±84,0 ^a	0,002
	Aumento (n=15; G=4)	92±119,5	112±98,3 ^a	0,624
p		>0,05	<0,05	

*Grupos com diferenças estatísticas: letras diferentes: Dados expressos em média ± desvio padrão, ajustado ao Modelo Linear Generalizado com distribuição gama.

A tabela 21 mostra a albuminúria em 24h de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo. Observa-se que ocorreram diferenças estatísticas entre os grupos. Os pacientes que diminuíram a ingestão estimada de sódio diminuíram a albuminúria e os pacientes que aumentaram a ingestão estimada de sódio, aumentaram a albuminúria. Assim, as variações da albuminúria dos pacientes participantes do estudo seguiu as variações da ingestão estimada de sódio.

Tabela 21: Albuminúria em mg/24h de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		p
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	589±365,2 ^a	339±193 ^a	0,0012
	Aumento (n=28; G=2)	490±248,2 ^a	747±393,4 ^b	<0,0001
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	1184±587,9 ^b	691±409,1 ^{bc}	<0,0001
	Aumento (n=15; G=4)	867±917,8 ^{ac}	1774±2110,3 ^d	<0,0007
p		<0,05	<0,05	

*Grupos com diferenças estatísticas: letras diferentes. Dados expressos em média ± desvio padrão, ajustado ao Modelo Linear Generalizado com distribuição gama.

A tabela 22 mostra a fração de excreção de albumina de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo. Observa-se que houve diferença estatística entre os momentos 0 e momento 1. De maneira geral, os grupos que diminuíram a ingestão estimada de sódio melhoraram a fração de excreção de albumina e os que aumentaram a ingestão estimada de sódio pioraram a fração de excreção de albumina. Faz exceção o grupo com menor ingestão de sódio com diminuição posterior.

Tabela 22: Fração de excreção de albumina (%) de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		p
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	0,03±0,031	0,03±0,035 ^a	0,387
	Aumento (n=28; G=2)	0,05±0,051	0,06±0,048 ^{bc}	0,046
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	0,05±0,036	0,04±0,40 ^{ab}	0,025
	Aumento (n=15; G=4)	0,04±0,036	0,10±0,104 ^c	<0,005
P		>0,005	<0,005	

*Grupos com diferenças estatísticas: letras diferentes: Dados expressos em média ± desvio padrão, ajustado ao Modelo Linear Generalizado com distribuição gama.

A tabela 23 mostra a concentração de IgG urinária de acordo com a ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo. Observa-se que ocorreram diferenças entre os momento 0 e o momento 1 e que os pacientes que diminuíram a ingestão estimada de sódio diminuíram a concentração de IgG urinária e os pacientes que aumentaram a ingestão estimada de sódio aumentaram a concentração de IgG urinária.

Tabela 23: Concentração de IgG urinária em mg/L de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		p
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	20,5±11,6 ^a	12,0±7,7 ^a	0,034
	Aumento (n=28; G=2)	32,6±38,5 ^a	50,1±60,0 ^b	0,007
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	34,5±40,9 ^a	17,7±22,1 ^a	0,007
	Aumento (n=15; G=4)	17,2±15,1 ^a	43,5±64,0 ^{ab}	0,003
p		<0,05	<0,05	

*Grupos com diferenças estatísticas: letras diferentes: Dados expressos em média ± desvio padrão, ajustado ao Modelo Linear Generalizado com distribuição gama.

A tabela 24 mostra a excreção de IgG urinária de acordo com a ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo. Observa-se que ocorreram diferenças entre os momento 0 e o momento 1 e que os pacientes que diminuíram a ingestão estimada de sódio diminuíram a excreção de IgG urinária e os

pacientes que aumentaram a ingestão estimada de sódio aumentaram a excreção de IgG urinária, acompanhando a concentração de IgG urinária.

A tabela 24 mostra a IgG sérica de acordo com a ingestão de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo. Observa-se que ocorreram diferenças entre os momento 0 e o momento 1 entre o grupo de pacientes que aumentaram a ingestão estimada de sódio. Os grupos G2 e G4 diminuíram a IgG sérica .

Tabela 24: IgG sérica (mg/dl) de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		p
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	1403±388,4	1323±316,2	0,257
	Aumento (n=28; G=2)	1281±343,8	1153±267,4	0,009
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	1257±459,8	1227±460,4	0,491
	Aumento (n=15; G=4)	1312±321,4	1152,5±441,8	0,027
P		<0,05	<0,05	

* Dados expressos em média ± desvio padrão, ajustado ao Modelo Linear Generalizado com distribuição gama.

A tabela 25 mostra a fração de excreção de IgG urinária de acordo com a ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo. Observa-se que ocorreram diferenças entre os momento 0 e o momento 1 entre os pacientes que aumentaram a ingestão estimada de sódio. Esses pacientes apresentaram um aumento na fração de excreção de IgG .

Tabela 25: Fração de excreção de IgG (%) de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		p
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	0,05±0,0494 ^a	0,04±0,0629 ^a	0,549
	Aumento (n=28; G=2)	0,12±0,1609 ^b	0,17±0,1815 ^{bd}	0,112
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	0,25±0,6734 ^{bc}	0,16±0,4568 ^{bc}	0,080
	Aumento (n=15; G=4)	0,05±0,0411 ^a	0,24±0,2965 ^d	<0,0001
p		<0,005		

*Grupos com diferenças estatísticas: letras diferentes: Dados expressos em média ± desvio padrão, ajustado ao Modelo Linear Generalizado com distribuição gama.

A tabela 26 mostra o Índice de Seletividade de acordo com a ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo. Observa-se que, de maneira geral, o índice de seletividade acompanhou a ingestão estimada de sódio sem atingir significância estatística. Apenas o grupo 1 apresentou diminuição estatisticamente significativa deste índice

Tabela 26: Índice de Seletividade (IgG urinária/IgG sérica* albumina sérica/ albumina urinária)(%) acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		p
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	0,59±1,810 ^a	0,23±0,504	0,014
	Aumento (n=28; G=2)	0,30±0,341 ^{ac}	0,28±0,216	
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	0,29±0,384 ^a	0,27±0,380	0,700
	Aumento (n=15; G=4)	0,16±0,097 ^b	0,30±0,523	0,069
p		<0,005	>0,05	

*Grupos com diferenças estatísticas: letras diferentes: Dados expressos em média ± desvio padrão, ajustado ao Modelo Linear Generalizado com distribuição gama.

A tabela 27 mostra as proteínas totais no sangue em g/dL de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo. Observa-se que não ocorreram diferenças estatísticas entre os grupos e entre os momentos.

Tabela 27: Proteínas totais no sangue em g/dL de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		p
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	6,9±0,77	7,2±0,68	0,848
	Aumento (n=28; G=2)	7,0±0,64	7,0±0,83	
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	7,0±0,79	7,1±0,81	
	Aumento (n=15; G=4)	7,3±0,78	7,0±0,86	
p		>0,05		

*Dados expressos em média ± desvio padrão teste estatístico: ANOVA e Tukey.

A tabela 28 mostra a albumina sérica de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo. Observa-se que não ocorreram

diferenças estatísticas entre os grupos dentro de cada momento. Os grupos que aumentaram a ingestão estimada de sódio apresentaram diminuição estatisticamente significativa da albumina sérica. Nos grupos que diminuíram a ingestão estimada de sódio, não houve diferenças estatísticas quanto aos momentos.

Tabela 28: Albumina sérica em g/dl de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo.

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		p
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	3,9±0,35	3,7±0,64	0,276
	Aumento (n=28; G=2)	3,9±0,41	3,7±0,68	0,025
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	4,0±0,51	3,9±0,58	0,560
	Aumento (n=15; G=4)	4,0±0,47	3,5±0,69	0,001
p		>0,05		

*Dados expressos em média ± desvio padrão , teste estatístico: ANOVA e Tukey.

A tabela 29 mostra as globulinas séricas de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo. Observa-se que não ocorreram diferenças estatísticas entre os grupos nos diferentes momentos, porém o grupo G1 apresentou aumento das globulinas séricas.

Tabela 29: Globulinas séricas em g/dl de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		p
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	3,1±0,63	3,5±0,65	0,017
	Aumento (n=28; G=2)	3,1±0,48	3,3±0,53	0,083
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	3,0±0,47	3,1±0,56	0,359
	Aumento (n=15; G=4)	3,3±0,58	3,5±0,79	0,156
p		>0,05		

*Dados expressos em média ± desvio padrão, teste estatístico: ANOVA e Tukey.

A tabela 30 demonstra o ácido úrico sérico de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo. Observa-se que não ocorreram diferenças estatísticas entre os grupos e nem entre os momentos.

Tabela 30: Ácido úrico sérico em mg/dl de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		p
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	6,0±1,49	6,0±1,67	0,873
	Aumento (n=28; G=2)	6,0±1,87	6,2±1,87	
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	6,5±1,62	6,8±1,95	
	Aumento (n=15; G=4)	7,2±2,16	6,8±1,56	
P		>0,05		

*Dados expressos em média ± desvio padrão, teste estatístico: ANOVA e Tukey.

A tabela 31 demonstra a glicose sérica de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo. Observa-se que ocorreu diferença estatística somente no grupo G1 que diminuiu a ingestão estimada de sódio.

Tabela 31: Glicose sérica em mg/dl de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		p
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	131±77,3	95±15,6 ^a	0,0037
	Aumento (n=28; G=2)	117±43,1	118±45,6 ^b	0,8403
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	111±30,0	112±44,8 ^b	0,8351
	Aumento (n=15; G=4)	130±64,0	145±136,5 ^b	0,5950
P		>0,05	<0,05	

*Grupos com diferenças estatísticas: letras diferentes: Dados expressos em média ± desvio padrão, ajustado ao Modelo Linear Generalizado com distribuição gama.

A tabela 32 ilustra a hemoglobina glicada de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo. Observa-se que não ocorreram diferenças estatísticas entre os grupos e nem entre os momentos.

Tabela 32: Hemoglobina glicada (%) de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo

Sódio Inicial	Variação do sódio	Momento		p
		0	1	
<160 mEq/24h	Diminuição (n=14; G=1)	6,5±1,73	6,4±1,49	0,134
	Aumento (n=28; G=2)	6,4±1,43	6,5±1,47	
≥160 mEq/24h	Diminuição (n=30; G=3)	6,2±0,83	6,4±0,94	
	Aumento (n=15; G=4)	6,8±2,47	7,0±2,38	
p		>0,05		

*Dados expressos em média ± desvio padrão, teste estatístico: ANOVA e Tukey.

A tabela 33 mostra o modelo linear generalizado múltiplo, que avalia as associações entre as variações do índice de seletividade e os dados avaliados neste estudo. Após levar em conta os fatores de confundimento, apenas a etiologia glomerular associou-se às variações do índice de seletividade. A figura 1 mostra a associação entre as variações do índice de seletividade e a presença de glomerulopatia.

Tabela 33 Modelo linear generalizado múltiplo para avaliar a associação entre a variação da excreção urinária de sódio (mEq/24h) e a variação do Índice de Seletividade, ajustado para variáveis de confundimento em portadores de DRC não dialítica

	Estimativa	Erro padrão	p
Variação do sódio urinário (mEq/24h)	-0001	0,012	0,925
Idade (anos)	0,041	0,059	0,490
Variação da PAS (mm Hg)	0,049	0,038	0,193
Variação do PNA (g/Kg)	0,884	1,390	0,527
Variação do Potássio urinário (mEq24hs)	-0,048	0,037	0,202
Variação da glicemia (mg/dl)	0,017	0,011	0,110
Glomerulares	3,907	1,935	0,031
Bloqueadores dos canais de Cálcio	1,657	1,512	0,277
Variação do clearance creatinina (mL/min)	-0,040	0,067	0,546

PAS: pressão arterial sistólica; PNA: PAS: pressão arterial sistólica; PNA: protein equivalent of nitrogen appearance (estimativa da ingestão protéica)

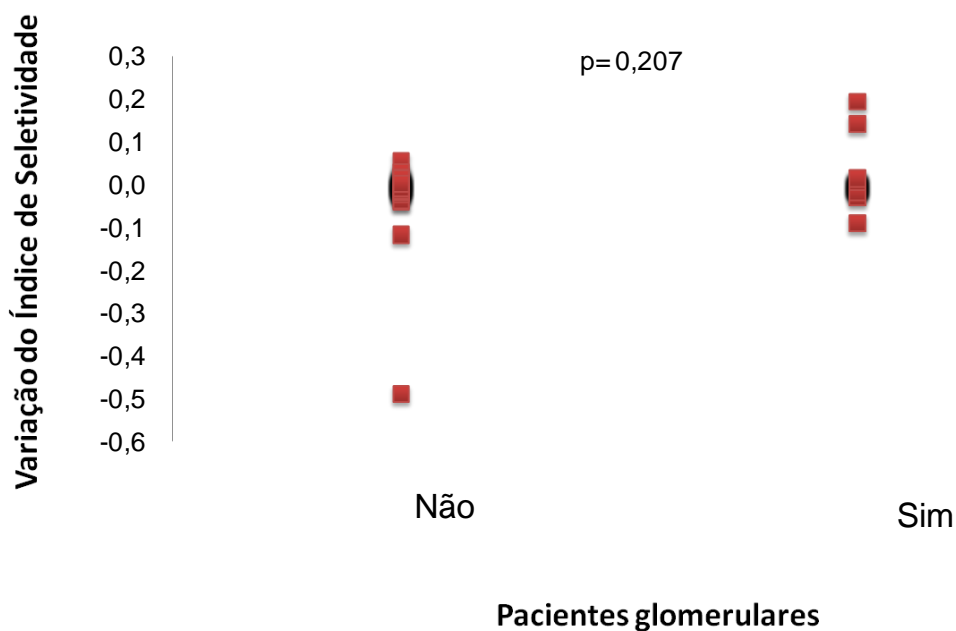


Figura 1: Regressão linear entre a variação do Índice de seletividade de acordo com a presença ou ausência de glomerulopatia em pacientes DRC não-dialíticos

Observa-se na tabela 34 que a variação do sódio urinário em 24h (estimativa da variação da ingestão de sódio) associou-se com a variação da albuminúria mesmo após ajuste para as variáveis de confundimento e também apresentou associação com a variação da PAS e com o uso de bloqueadores dos canais de cálcio. A figura 2 ilustra o gráfico de regressão entre a variação do sódio urinário e a variação da albuminúria. A figura 3 ilustra o gráfico de regressão entre a variação da PAS e a variação da albuminúria. A figura 4 mostra os valores da variação da albuminúria em relação ao uso ou não de bloqueadores dos canais de cálcio.

Tabela 34: Modelo linear generalizado múltiplo para avaliar a associação entre a variação da excreção urinária de sódio (mEq/24h) e a variação da albuminúria (mg/ 24h), ajustado para variáveis de confundimento em portadores de DRC não dialítica

	Estimativa	Erro Padrão	P
Variação do sódio urinário (mEq/24h)	5,12	1,30	0,000
Idade (anos)	-7,67	6,19	0,219
Variação da PAS (mm Hg)	8,06	3,94	0,044
Variação do PNA (g/Kg)	10,9	145,5	0,940
Variação do potássio urinário (mEq/24h)	5,78	3,92	0,145
Variação da glicemia (mg/dl)	-1,354	1,109	0,226
Glomerulares	-276,8	202,5	0,176
Bloqueadores dos canais de Cálcio	-340,0	158,2	0,035
Variação do clearance de creatinina (mL/min)	4,13	6,99	0,556

PAS: pressão arterial sistólica; PNA: PAS: pressão arterial sistólica; PNA: protein equivalent of nitrogen appearance (estimativa da ingestão protéica)

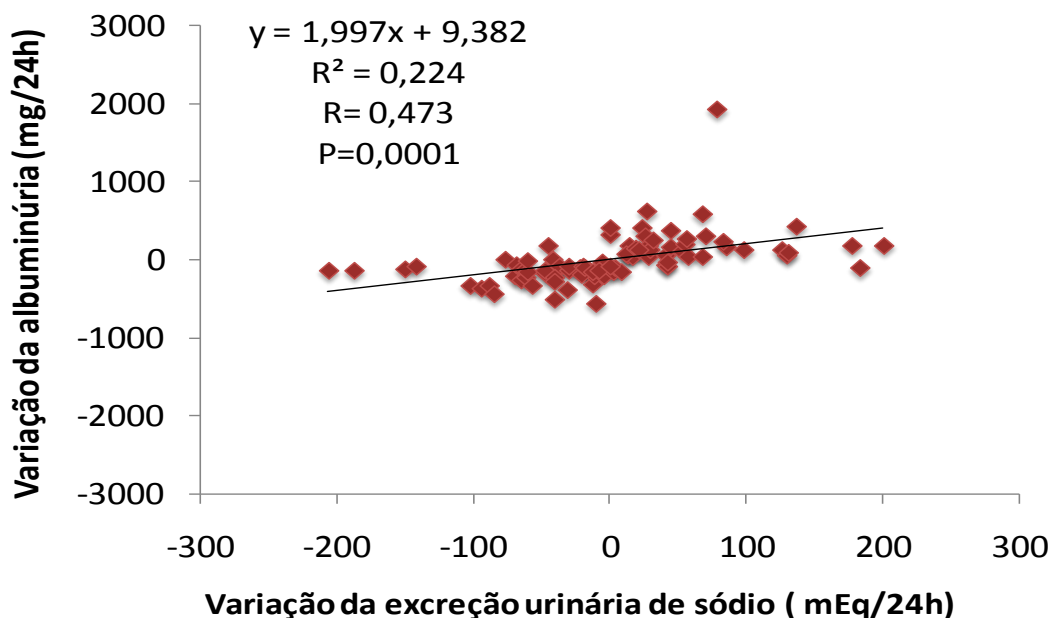


Figura 2: Regressão linear entre variação da excreção urinária de sódio e variação da albuminúria em portadores de DRC não dialítica

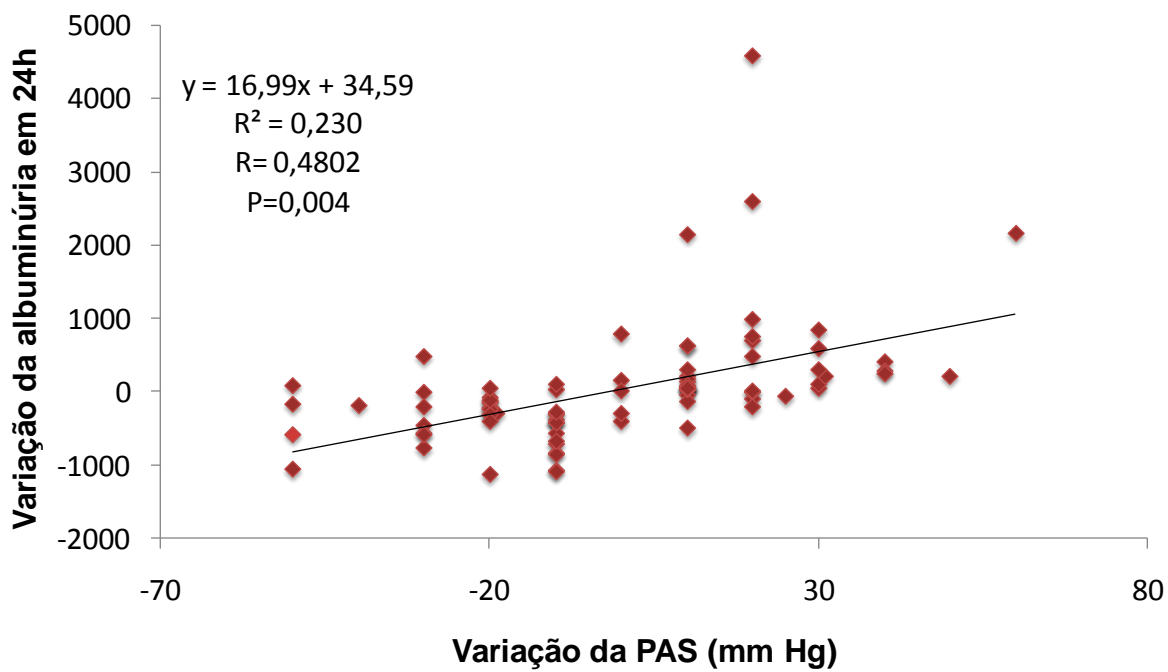


Figura 3: Regressão linear entre a variação da PAS e a variação da albuminúria em portadores de DRC não dialítica

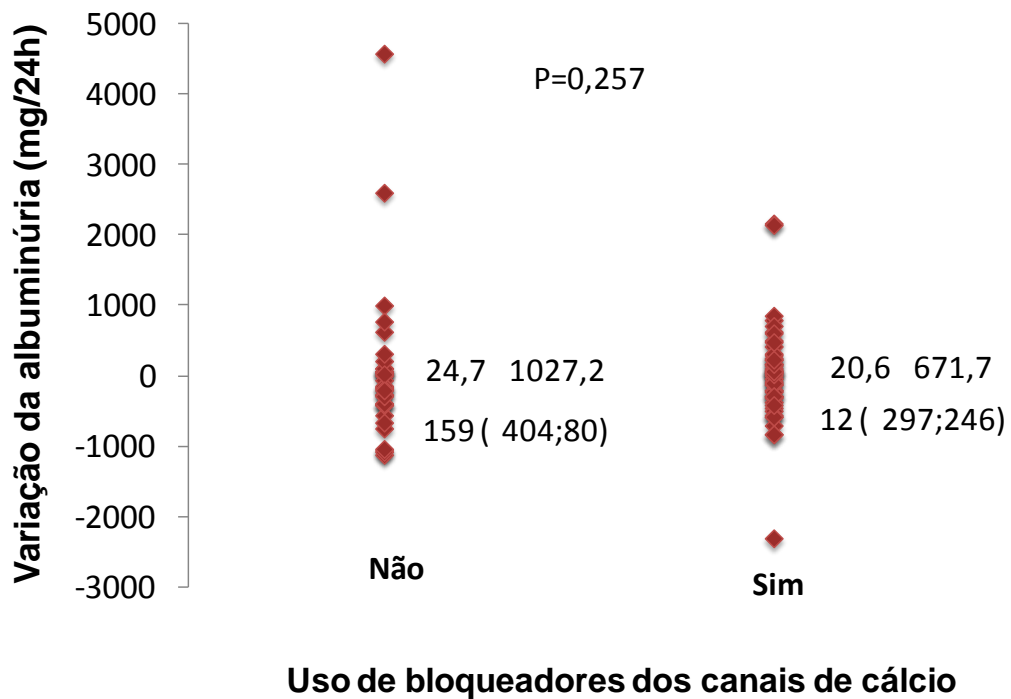


Figura 4: Regressão linear entre variação da excreção urinária de sódio e variação da albuminúria em portadores de DRC não dialítica

Observa-se na tabela 35 que a variação do sódio urinário em 24h (estimativa da variação da ingestão de sódio) associou-se com a variação da proteinúria em 24h mesmo após ajuste para as variáveis de confundimento. O que mostra que a variação do sódio urinário teve uma associação direta com a piora da proteinúria. A figura 5 ilustra o gráfico de regressão linear entre a variação do sódio urinário e a variação da proteinúria em 24h.

Tabela 35: Modelo linear generalizado múltiplo para avaliar a associação entre a variação da excreção urinária de sódio (mEq/24h) e a variação da proteinúria em 24h, ajustado para variáveis de confundimento em portadores de DRC não dialítica

	Estimativa	Erro Padrão	P
Variação do sódio urinário (mEq/24h)	0,008	0,004	0,028
Idade (anos)	0,007	0,017	0,694
Variação da PAS (mm Hg)	0,016	0,011	0,134
Variação do PNA (g/Kg)	-0,314	0,399	0,433
Variação do potássio urinário (mEq/24h)	-0,003	0,011	0,772
Variação da glicemia (mg/dl)	-0,002	0,003	0,522
Glomerulares	0,171	0,555	0,759
Bloqueadores dos canais de Cálcio	-0,045	0,434	0,918
Variação do clearance de creatinina (mL/min)	0,007	0,019	0,732

PAS: pressão arterial sistólica; PNA: PAS: pressão arterial sistólica; PNA: protein equivalent of nitrogen appearance (estimativa da ingestão protéica)

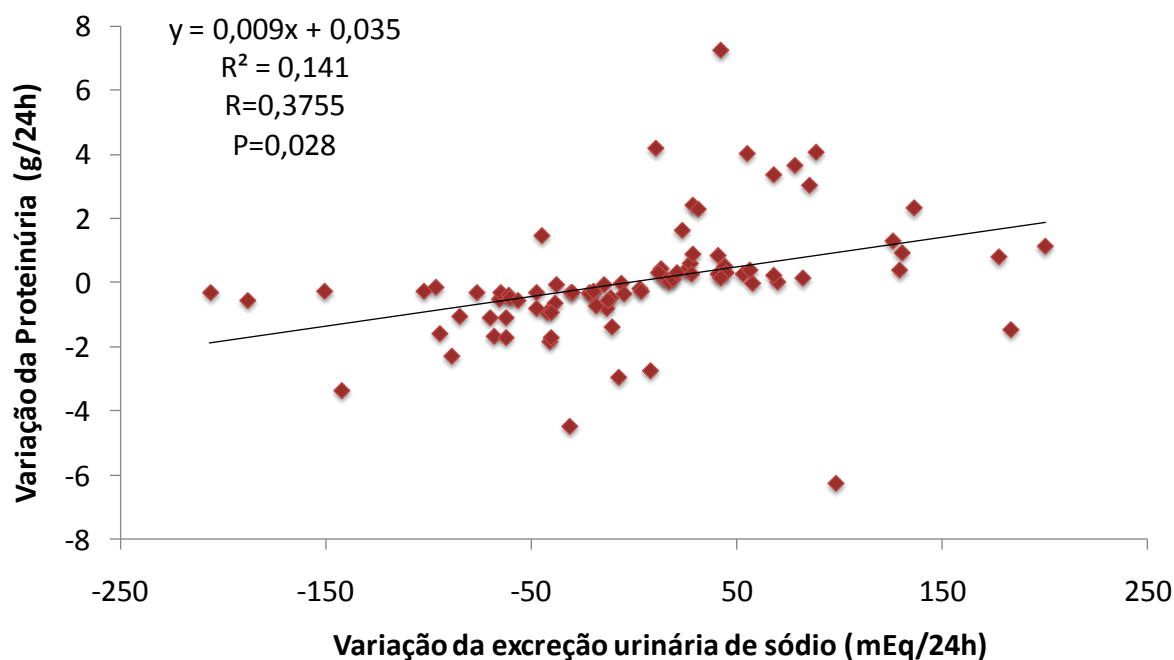


Figura 5: Regressão linear entre variação da excreção urinária de sódio e variação da proteinúria em 24h em portadores de DRC não dialítica

Observa-se na tabela 36 que a variação do sódio urinário em 24h (estimativa da variação da ingestão de sódio) associou-se com a variação da fração de excreção de albumina mesmo após ajuste para as variáveis de confundimento abaixo. O que mostra que a variação do sódio urinário teve uma associação direta com essa relação independentemente das outras variáveis de confundimento. A figura 6 ilustra o gráfico de regressão entre a variação do sódio urinário e a variação da fração de excreção de albumina.

Tabela 36: Modelo linear generalizado múltiplo para avaliar a associação entre a variação da excreção urinária de sódio (mEq/24h) e a variação da Fração de excreção de albumina ajustado para variáveis de confundimento em portadores de DRC não dialítica

	Estimativa	Erro Padrão	P
Variação do sódio urinário (mEq/24h)	0,000	0,000	0,008
Idade (anos)	-0,001	0,000	0,202
Variação da PAS (mm Hg)	0,000	0,000	0,087
Variação do PNA (g/Kg)	-0,002	0,009	0,844
Variação do potássio urinário (mEq/24h)	0,000	0,000	0,349
Variação da glicemia (mg/dl)	-0,005	0,000	0,260
Glomerulares	-0,016	0,013	0,218
Bloqueadores dos canais de Cálcio	-0,005	0,010	0,584
Variação do clearance de creatinina (mL/min)	-0,001	0,000	0,144

PAS: pressão arterial sistólica; PNA: PAS: pressão arterial sistólica; PNA: protein equivalent of nitrogen appearance (estimativa da ingestão protéica)

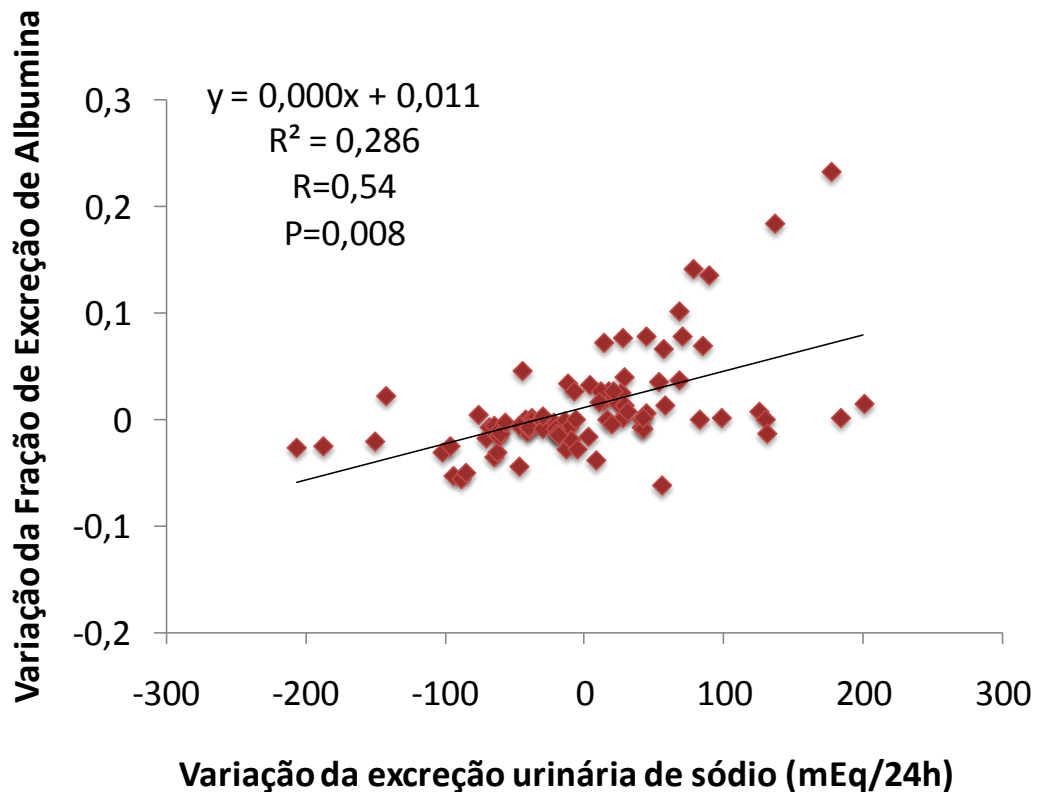


Figura 6: Regressão linear entre variação da excreção urinária de sódio e a variação da fração de excreção de albumina em portadores de DRC não dialítica

Observa-se na tabela 37 que a variação do sódio urinário em 24h (estimativa da variação da ingestão de sódio) associou-se com a variação da Fração de Excreção de IgG mesmo após ajuste para as variáveis de confundimento e também apresentou associação com a variação da PAS. O que mostra que a variação do sódio urinário teve uma associação direta com a variação da fração de excreção de IgG, independentemente da PAS. A figura 7 ilustra o gráfico de regressão entre a variação do sódio urinário e a variação da fração de excreção de IgG. A figura 8

ilustra o gráfico de regressão entre a variação da PAS e a fração de excreção de IgG.

Tabela 37: Modelo linear generalizado múltiplo para avaliar a associação entre a variação da excreção urinária de sódio (mEq/24h) e a variação da Fração de excreção de IgG ajustado para variáveis de confundimento em portadores de DRC não dialítica

	Estimativa	Erro Padrão	P
Variação do sódio urinário (mEq/24h)	0,001	0,000	0,021
Idade (anos)	0,000	0,002	0,807
Variação da PAS (mm Hg)	0,003	0,001	0,013
Variação do PNA (g/Kg)	-0,045	0,047	0,336
Variação do potássio urinário (mEq/24h)	0,000	0,001	0,908
Variação da glicemia (mg/dl)	0,000	0,000	0,699
Glomerulares	-0,005	0,065	0,945
Bloqueadores dos canais de Cálcio	0,005	0,051	0,924
Variação do clearance de creatinina (mL/min)	-0,001	0,002	0,812

PAS: pressão arterial sistólica; PNA: PAS: pressão arterial sistólica; PNA: protein equivalent of nitrogen appearance (estimativa da ingestão protéica)

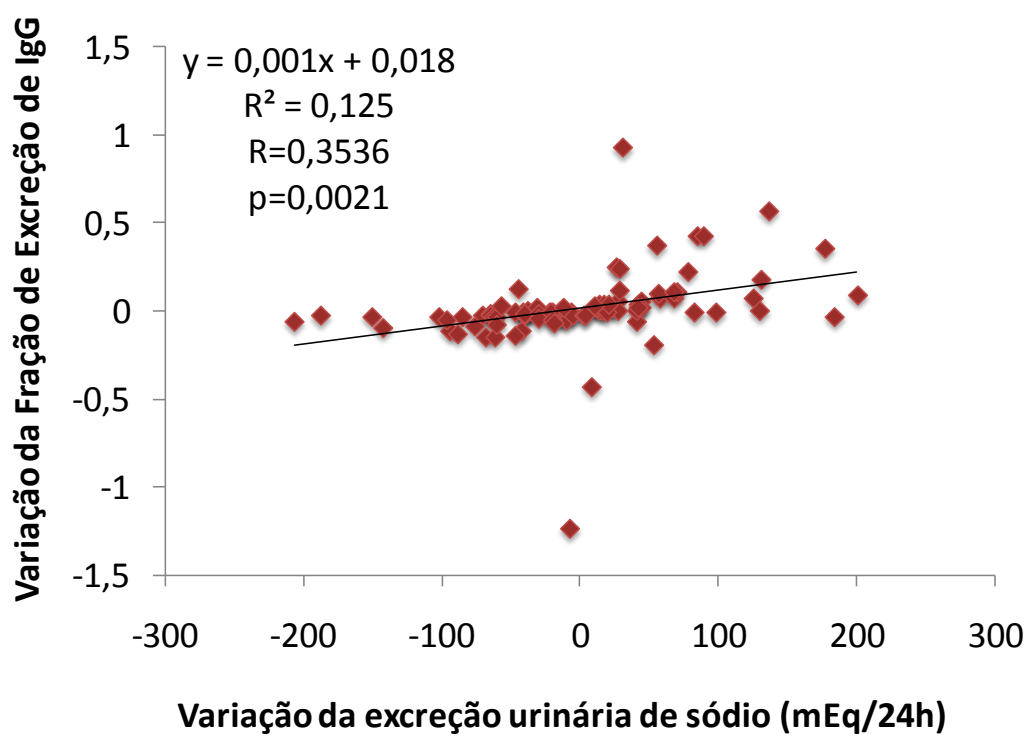


Figura 7: Regressão linear entre variação da excreção urinária de sódio e a variação da fração de excreção de IgG em portadores de DRC não dialítica

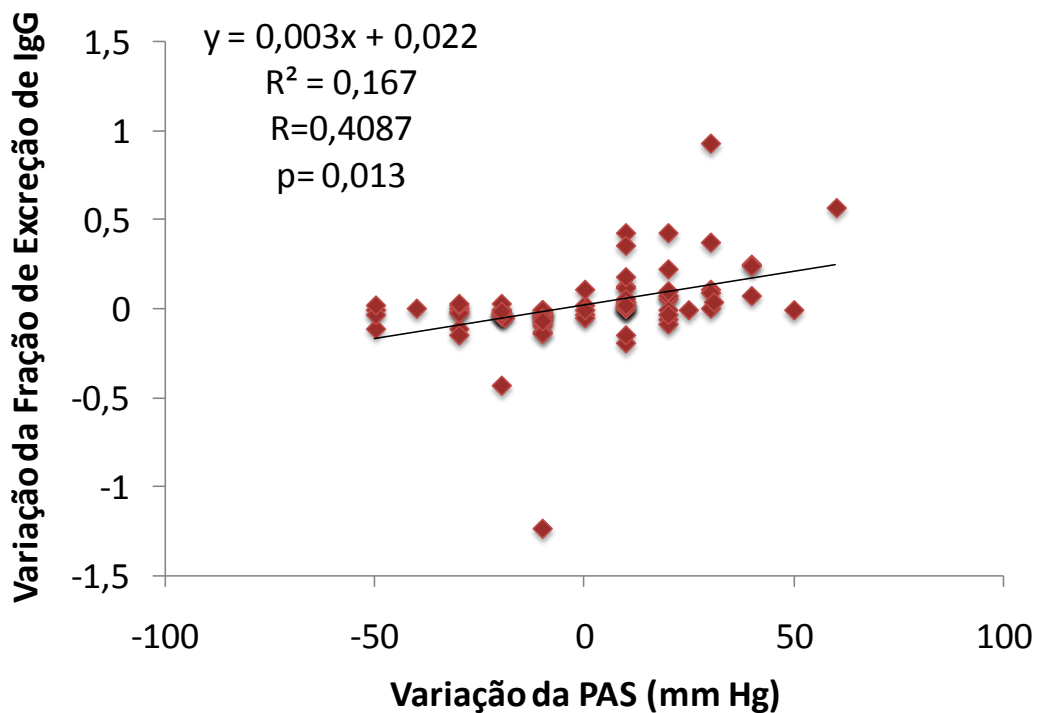


Figura 8: Regressão linear entre variação da PAS e a variação da fração de excreção de IgG em portadores de DRC não dialítica

Observa-se na tabela 38 que a variação do sódio urinário em 24h (estimativa da variação da ingestão de sódio) associou-se com a variação da excreção urinária de IgG mesmo após ajuste para as variáveis de confundimento que também apresentou associação com a variação da glicemia. O que mostra que a variação do sódio urinário apresentou uma associação direta com a piora da excreção urinária de IgG independentemente da glicemia. A figura 9 ilustra o gráfico de regressão entre a variação do sódio urinário e a variação da excreção urinária de IgG. A figura

10 ilustra o gráfico de regressão entre a variação da glicemia e a variação da excreção urinária de IgG.

Tabela 38: Modelo linear generalizado múltiplo para avaliar a associação entre a variação da excreção urinária de sódio (mEq/24h) e a variação da IgG urinária (mg/L) em 24h ajustado para variáveis de confundimento em portadores de DRC não dialítica

	Estimativa	Erro Padrão	P
Varição do sódio urinário (mEq/24h)	0,533	0,163	0,002
Idade (anos)	-1,051	0,775	0,179
Varição da PAS (mm Hg)	0,417	0,494	0,401
Varição do PNA (g/Kg)	15,257	18,204	0,405
Varição do potássio urinário (mEq/24h)	0,482	0,491	0,329
Varição da glicemia (mg/dl)	-0,446	0,139	0,002
Glomerulares	-35,849	25,343	0,161
Bloqueadores dos canais de Cálcio	-13,608	19,804	0,494
Varição do clearance de creatinina (mL/min)	0,132	0,875	0,880

PAS: pressão arterial sistólica; PNA: PAS: pressão arterial sistólica; PNA: protein equivalent of nitrogen appearance (estimativa da ingestão protéica).

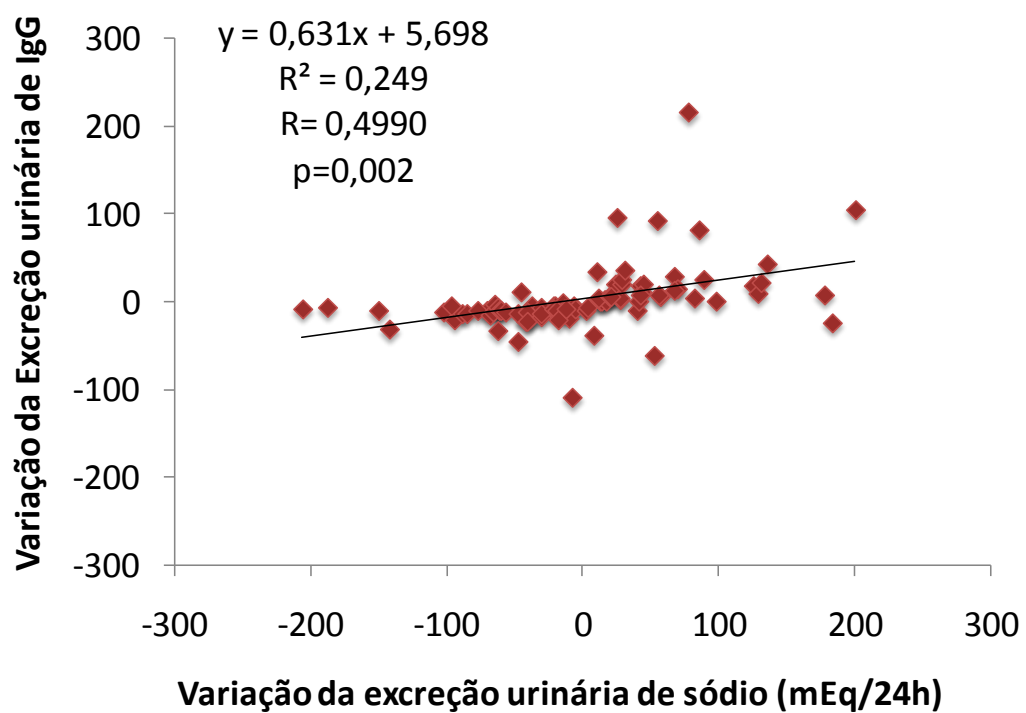


Figura 9: Regressão linear entre a variação do sódio urinário e a variação da excreção urinária de IgG em portadores de DRC não dialítica

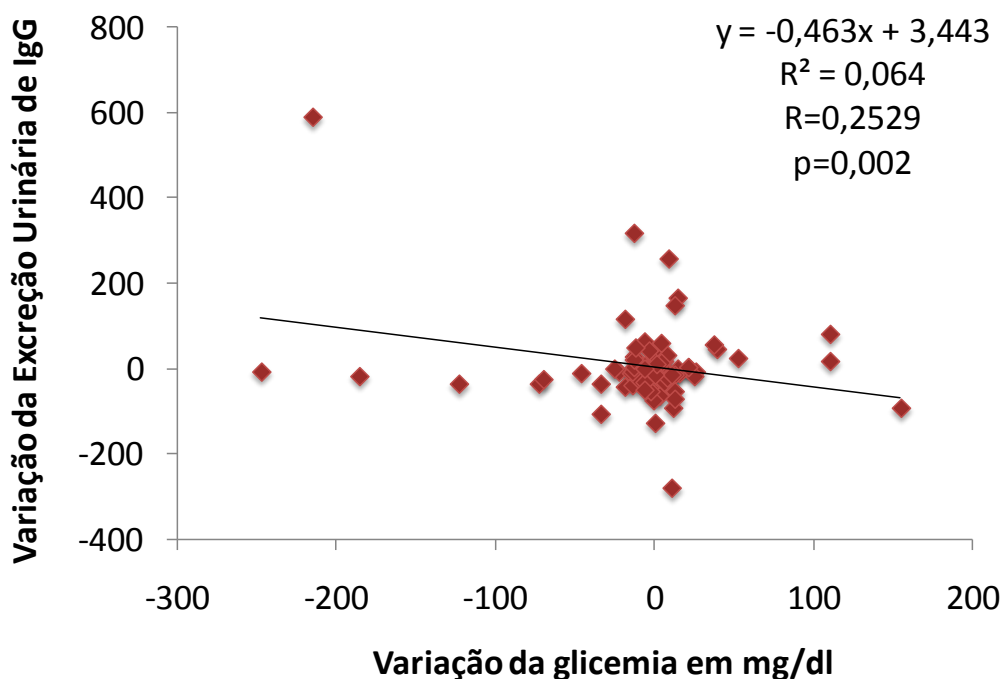


Figura 10: Regressão linear entre a variação da glicemia e a variação da excreção urinária de IgG em portadores de DRC não dialítica

Observa-se na tabela 39 que a variação do sódio urinário em 24h (estimativa da variação da ingestão de sódio) associou-se com a variação da albumina sérica mesmo após ajuste para as variáveis de confundimento que também apresentou associação com a variação do potássio e do uso de bloqueadores de canais de cálcio. A figura 11 ilustra o gráfico de regressão entre a variação do sódio urinário e a variação da albumina sérica. A figura 12 ilustra o gráfico de regressão entre a variação da albumina sérica e a variação do potássio urinário. A figura 13 ilustra o gráfico de regressão linear entre a variação da albumina sérica em relação ao uso ou não de bloqueadores dos canais de cálcio.

Tabela 39: Modelo linear generalizado múltiplo para avaliar a associação entre a variação da excreção urinária de sódio (mEq/24h) e a variação da albumina sérica ajustado para variáveis de confundimento em portadores de DRC não dialítica

	Estimativa	Erro Padrão	p
Variação do sódio urinário (mEq/24h)	-0,004	0,001	0,001
Idade (anos)	-0,001	0,005	0,848
Variação da PAS (mm Hg)	0,007	0,003	0,054
Variação do PNA (g/Kg)	0,027	0,126	0,832
Variação do potássio urinário (mEq/24h)	0,008	0,003	0,023
Variação da glicemia (mg/dl)	0,001	0,001	0,439
Glomerulares	-0,073	0,176	0,681
Bloqueadores dos canais de Cálcio	-0,285	0,137	0,041
Variação do clearance de creatinina (mL/min)	0,001	0,006	0,867

PAS: pressão arterial sistólica; PNA: PAS: pressão arterial sistólica; PNA: protein equivalent of nitrogen appearance (estimativa da ingestão protéica)

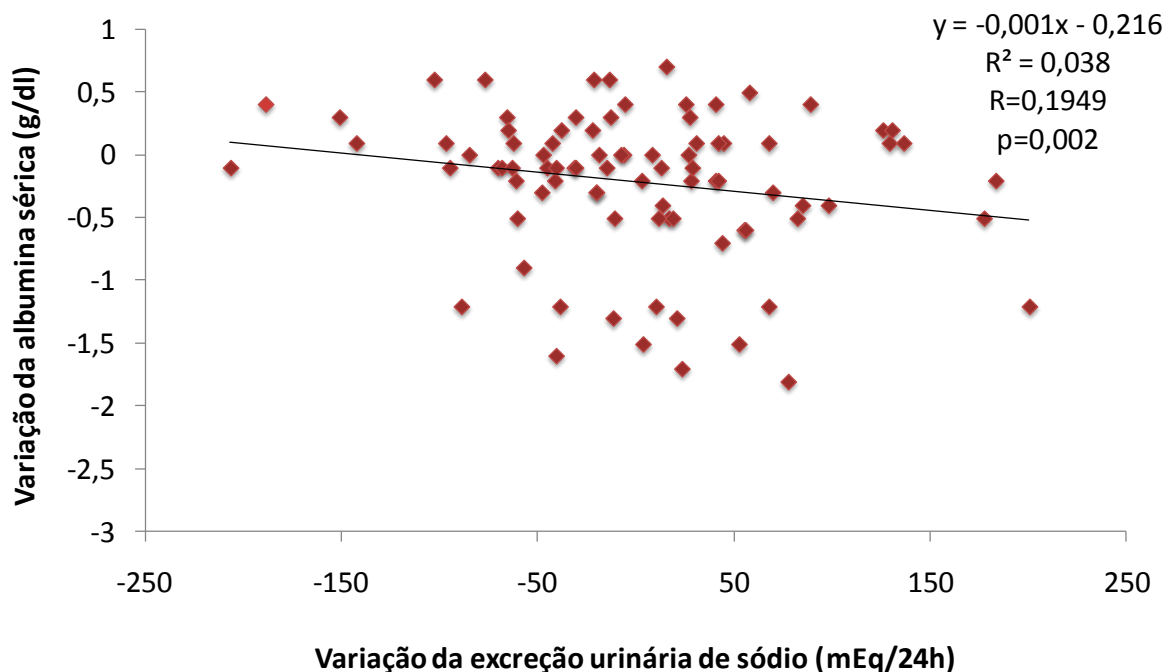


Figura 11: Regressão linear entre a variação do sódio urinário e a variação da albumina sérica em portadores de DRC não dialítica

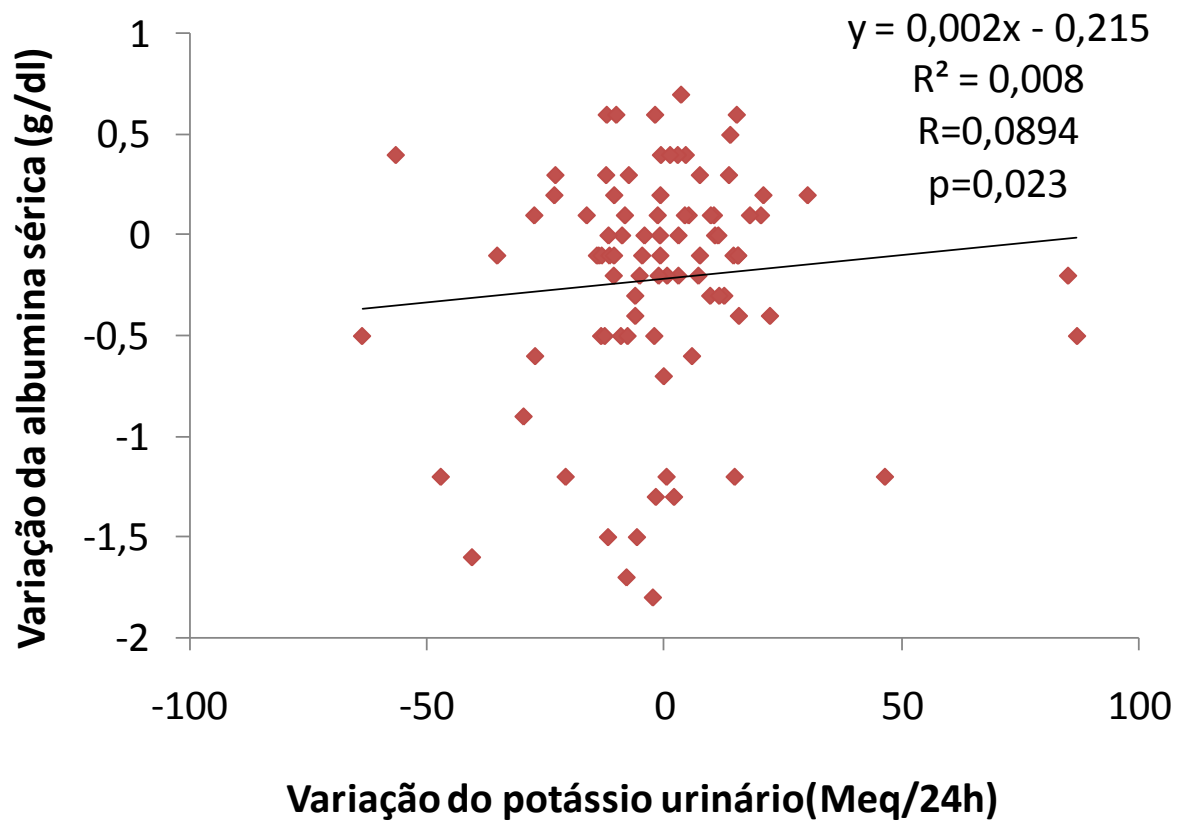


Figura 12: Regressão linear entre a variação do potássio urinário e a variação da albumina sérica em portadores de DRC não dialítica

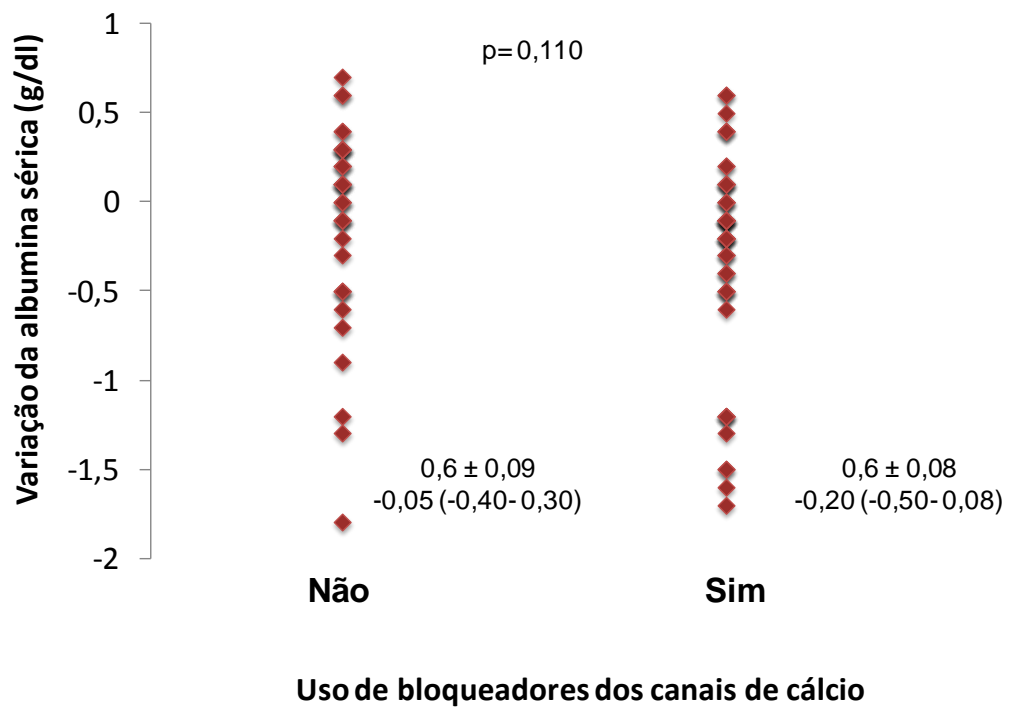


Figura 13: Regressão linear entre a variação da albumina sérica em relação ao uso ou não de bloqueadores dos canais de cálcio em portadores de DRC não dialítica

Discussão

Discussão

O tratamento atual da doença renal não é completamente satisfatório, particularmente quando iniciado nos estádios tardios da progressão renal. São necessárias avaliações da efetividade de intervenções adicionais, dentre elas, a redução da ingestão de sal.

Aumento da excreção de proteínas urinárias é um dos principais determinantes da perda progressiva da função renal em pacientes com DRC. Habitualmente se utiliza a análise quantitativa de proteínas totais da urina, ou a quantificação da albuminúria, mas a análise do índice de seletividade e da permeabilidade a proteínas de alto peso molecular já é reconhecida como fator prognóstico e pode auxiliar a identificar biomarcadores associados ao risco de sua progressão e de elucidar os mecanismos patogênicos que conduzem à progressão da doença renal.

O corrente trabalho constitui estudo observacional em pacientes portadores de DRC sem intervenção nutricional no qual foi avaliada a associação entre a variação da ingestão de sódio com a variação da proteinúria, albuminúria, excreção urinária de IgG e a relação com a seletividade da proteinúria. Os pacientes foram divididos em quatro grupos de acordo com a ingestão estimada de sódio em 24 horas no valor de 160 mEq/24hs pois esse valor foi a mediana de excreção de sódio da casuística. Esse número coincide aproximadamente com o limite superior do segundo quartil de grande estudo epidemiológico (MILLS *et al.*, 2016).

5.1- Ingestão estimada de sódio e sua relação com o Índice de Seletividade em pacientes com DRC.

No corrente trabalho, a variação da ingestão estimada de sódio associou-se à variação do índice de seletividade em análise univariada, assim, de maneira geral os pacientes que diminuíram a ingestão estimada de sódio melhoraram o índice de seletividade e os pacientes que aumentaram a ingestão estimada de sódio pioraram o índice de seletividade. Essa associação perdeu significância estatística ao ser ajustada para a presença de glomerulopatias, provavelmente porque esses pacientes apresentam lesões da barreira de filtração mais intensas.

Um estudo avaliou a seletividade glomerular em 19 pacientes com diabetes tipo 2 por intermédio de alterações no clearance fracional de proteínas com diferentes tamanhos e cargas, quando os pacientes foram colocados em duas dietas com teor de sódio diferentes (YOSHIOKA *et al.*, 1998). Em pacientes normoalbuminúricos, a dieta rica em sódio aumentou a depuração fracionada de IgG, que é eletricamente neutra, mas a depuração fracionada de albumina, que é aniônica, manteve-se inalterada, sugerindo que a carga do poro da barreira glomerular não foi afetada. No entanto, em pacientes com albuminúria, a dieta rica em sódio aumentou a depuração fracionada de IgG e albumina de igual modo, indicando alguma neutralização na carga dos poros da barreira glomerular.

Para avaliar a ingestão estimada de sódio em nosso estudo, foi adotada a coleta de urina em 24 horas, pois de acordo com outros trabalhos, este método é considerado padrão ouro para estimar a ingestão de sódio. (SCHACHTER *et al.*, 1980, KOO *et al.*, 2014). Essa excreção em 24 horas é um método confiável para

medir a ingestão de sódio, mesmo em pacientes com taxa de filtração glomerular estimada reduzida (TITZE & RITZ, 2009).

5.2- Variação da Fração de excreção de albumina e fração de excreção de IgG e sua relação com a variação da ingestão estimada de sódio em pacientes com DRC.

No corrente trabalho, a fração de excreção de albumina e a fração de excreção de IgG também se associaram ao sódio urinário. Os pacientes que reduziram sua ingestão estimada de sódio apresentaram uma melhora nesses parâmetros e os pacientes que aumentaram o consumo estimado de sódio apresentaram piora. Estas relações podem ser indicadores mais precisos de comprometimento da permeabilidade glomerular. Provavelmente o sódio urinário não ocasionou somente uma piora hemodinâmica no rim desses pacientes; mas possivelmente uma piora estrutural e funcional já que esses parâmetros são indexados para a filtração glomerular e essas associações foram ajustadas para as variações de pressão arterial. Importante salientar que esses valores podem ser facilmente calculados a partir de medições laboratoriais de rotina auxiliando na previsão da progressão da doença renal crônica.

Um estudo experimental, em ratos Sprague-Dawley machos com nefroses induzidas por adriamicina, observou que a doença renal proteinúrica poderia ser melhorada restringindo o sal dietético e concluiu que a restrição de sal na dieta pode melhorar a insuficiência renal e a fibrose intersticial em ratos. Estes efeitos benéficos foram acompanhados por uma redução na resposta inflamatória renal e estresse oxidativo, sugerindo que mecanismos não-hemodinâmicos estão em jogo (PARK *et al.*, 2014). Por outro lado, em outro estudo experimental observou

que a carga de sal pode diminuir a taxa de filtração glomerular, aumentar a proteinúria e causar alterações hemodinâmicas renais independentes da pressão sanguínea em ratos espontaneamente hipertensos. (MATAVELLI *et al.*, 2007)

Esses dados revestem-se de importância uma vez que a fração de excreção de albumina e a fração de excreção de IgG são preditores de progressão de DRC. Um estudo com 97 pacientes com glomerulonefrite primária concluiu que a Fração de Excreção de IgG e a Fração de Excreção de Albumina são biomarcadores superiores às medidas convencionais de proteinúria na predição de desfecho em pacientes com glomerulonefrite primária, possivelmente por serem indicadores mais precisos de comprometimento da permeabilidade da seletividade glomerular e sugeriu que a Fração de Excreção de Albumina deva ser usada, em conjunto com outras medidas de proteinúria, em estudos futuros de predição de progressão da DRC. (MCQUARRIE *et al.*, 2011). Outro trabalho mais antigo também corrobora esses achados, concluindo que a excreção fracionada de proteínas individuais são melhores indicadores de perda de permeabilidade seletiva glomerular (GUASCH *et al.*, 1993) para os tamanhos moleculares das moléculas em questão.

Outro trabalho observacional e retrospectivo também relacionado à glomerulopatias, analisou a fração de excreção de IgG urinária em 140 pacientes, sendo 73 não tratados e 67 tratados com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) com nefropatia por IgA (BAZZI *et al.*, 2009). A Fração de Excreção de IgG foi um preditor de resposta aos inibidores da ECA além de ser o melhor preditor de renoproteção por ser um marcador de rompimento de barreira glomerular de proteínas.

5.3- Variação da ingestão estimada de sódio e sua relação com a variação da excreção urinária de IgG em pacientes com DRC.

Em nosso trabalho, a variação da ingestão estimada de sódio apresentou associação direta com a variação da excreção urinária de IgG, tanto na análise univariada quanto no modelo linear generalizado múltiplo. Na análise univariada, observamos que os pacientes que diminuíram o consumo de sódio diminuíram a excreção urinária de IgG e os pacientes que aumentaram o consumo de sódio aumentaram a excreção urinária de IgG, acompanhando a concentração de IgG urinária. E no modelo linear generalizado múltiplo observamos que a variação do sódio urinário em 24h associou-se com a excreção urinária de IgG mesmo após ajuste para as variáveis de confundimento já que também apresentou associação com a variação da glicemia. O que mostra que a variação do sódio urinário apresentou uma associação direta com a piora da excreção urinária de IgG independentemente da glicemia.

Estudos realizados com pacientes com doenças glomerulares, verificaram que o aumento das concentrações de IgG urinária em pacientes nefróticos poderia refletir a atividade e gravidade da glomerulonefrite (BAZZI *et al.*, 2001, BAZZI *et al.*, 2003, TOFIK *et al.*, 2012). Outros trabalhos mostraram que a IgG urinária poderia fornecer informações de prognóstico de pacientes com doença glomerular (BAZZI *et al.*, 2001, BRANTEN *et al.*, 2005, TOFIK *et al.* 2012, IRAZABAL, 2013).

Em um estudo de coorte prospectivo com 84 (34 mulheres) pacientes com nefropatia membranosa idiopática com síndrome nefrótica, validou a capacidade do biomarcador de urina IgG, para prever o risco de progressão da doença renal e o efeito benéfico da imunossupressão com esteróides e ciclofosfamida. Observou-se

que tratamento imunossupressor com esteróides e ciclofosfamida melhorou significativamente o desfecho clínico, somente em pacientes com excreção urinária aumentada de IgG. Os doentes com concentrações mais baixas de IgG na urina entraram em remissão espontânea mais freqüentemente e mantiveram a função renal mesmo sem tratamento imunossupressor. Este estudo conclui que, em pacientes com nefropatia membranosa idiopática com síndrome nefrótica, a excreção urinária de IgG pode ser útil, além da albuminúria, para avaliação da chance de remissão espontânea do risco de progressão da doença e resposta ao tratamento (BAZZI *et al.*, 2014). Isto está de acordo com evidências anteriores sugerindo que a IgG pode ser particularmente tóxicas para os túbulos renais (MCQUARRIE *et al.*, 2011).

Tendo em vista que, no presente estudo, os pacientes em vigência de imunossupressão foram excluídos da casuística, exclui-se a possibilidade de que as alterações observadas tenham sido induzidas por uso de imunossupressão. Essa premissa também é válida para o uso de outras medicações que possam interferir na proteinúria, tais como os IECA, uma vez que a mudança de medicações ou mesmo de posologia constituía critério de exclusão.

5.4- Variação da ingestão estimada de sódio e sua relação com a variação da albuminúria em pacientes com DRC.

Em relação à albuminúria em nosso estudo, observamos que ela acompanhou o comportamento da proteinúria, e que os pacientes que diminuíram a ingestão estimada de sódio, diminuíram a albuminúria e os pacientes que aumentaram a ingestão estimada de sódio, aumentaram a albuminúria tanto na análise univariada quanto no modelo linear generalizado múltiplo em que a variação

do sódio urinário associou-se com a albuminúria mesmo após ajuste para as variáveis de confundimento e também apresentou associação com a PAS e o uso de bloqueadores de canais de cálcio, o que mostra que a variação da ingestão estimada de sódio urinário apresentou associação direta com a piora da albuminúria, independentemente da variação da PAS ou do uso de bloqueadores dos canais de cálcio que também se associaram a esse desfecho.

Esses dados reforçam os resultados obtidos por outros trabalhos. Um estudo verificou que as pessoas com DRC estágio inicial que diminuíram a ingestão de sódio para <100 mmol / dia em um ano, apresentaram também uma diminuição em todas as variáveis de PA e os participantes albuminúricos que diminuíram a ingestão de sódio melhoraram sua albuminúria. Além disso, em pessoas que mantiveram uma ingestão de baixo teor de sódio durante este período, observou-se um declínio tanto na PA como na velocidade de onda de pulso ao longo de um ano, enquanto que as pessoas que mantiveram uma ingestão elevada de sódio apresentaram uma diminuição da PA, sendo esta associada a um aumento no número de anti-hipertensivos e não apresentaram nenhuma melhora na velocidade de onda de pulso. Este estudo também apóia os benefícios de reduzir e manter a ingestão de sódio abaixo de 2,3-2,4g/d (100 mmol) em pessoas com DRC em estágio inicial. (NERBASS *et al.*, 2015).

Outros dois trabalhos concluíram que a ingestão elevada de sódio aumentou a taxa de excreção de albumina em pacientes com albuminúria, mas não em pacientes normoalbuminúricos (VEDOVATO *et al.*, 2004, MISHRA *et al.*, 2005). O corrente trabalho excluiu pacientes que não apresentavam proteinúria de pelo menos 500 mg em 24 h.

Cinco estudos (HEEG *et al.*, 1989, PARMER *et al.*, 1994, BAKRIS & SMITH, 1996, SCHIFFL *et al.*, 1996, IMANISHI *et al.*, 2001) apresentaram resultados que indicam que o aumento do sódio na dieta resultou em aumento da pressão arterial, albuminúria ou na taxa de filtração glomerular, sendo esse comportamento mais comum em afro-americanos em relação aos caucasianos (PARMER *et al.*, 1994). Em hipertensos brancos também tem sido demonstrada correlação positiva entre a excreção urinária de sódio em 24h e danos em órgãos-alvo, incluindo albuminúria. (DU CAILAR *et al.*, 2002). Em uma análise transversal do estudo PREVEND, Verhave *et al.* (2004) documentaram uma relação entre a excreção urinária de sódio em 24h e a albuminúria. Outro trabalho recente realizado com 71 pacientes japoneses, diabéticos tipo II que investigou os aspectos clínicos e nutricionais associados com envolvimento renal verificou que o grupo que apresentava albuminúria, apresentou valores significativamente mais elevados para o IMC, a duração da diabetes, triglicérides, ácido úrico e velocidade de onda de pulso e concluíram que uma elevada ingestão de sódio, está associada com diabetes Tipo 2. (KAWABATA *et al.*, 2015)

Um estudo transversal descobriu que a alta ingestão de sal foi associado ao aumento de albuminúria e proteína C-reativa em pacientes tratados com medicações hipertensivas (YILMAZ *et al.*, 2012), o que sugere que os mecanismos inflamatórios também podem estar envolvidos no efeito nefrotóxico do excesso de sal. (ROSÓN *et al.*, 2006 , TIAN *et al.*, 2007).

5.5- Variação da ingestão estimada de sódio e sua relação com a variação da proteinúria em pacientes com DRC.

Em relação à proteinúria nos pacientes participantes de nosso estudo, tanto na análise univariada como no modelo linear generalizado múltiplo mesmo após ajuste para as variáveis de confundimento, observou-se uma associação direta da variação da ingestão estimada de sódio e da proteinúria. Esse dado é de extrema importância, pois a proteinúria é um fator de risco importante para a progressão da DRC e sua redução é componente chave das estratégias para garantir a proteção renal e cardiovascular.

Nossos dados corroboram outros estudos. Um estudo que dividiu os pacientes em três grupos de acordo com a excreção urinária de sódio/creatinina verificou que o grupo com maior ingestão de sódio, apresentava maior proteinúria em relação ao grupo baixo e moderado (VEGTER *et al.*, 2012). Um estudo de intervenção chinês observou uma diminuição de 465 mg/dl na excreção de proteína depois que ocorreu um decréscimo na ingestão de sódio de 40 mmol/dl (YU *et al.*, 2012) outro estudo com 22 pacientes hipertensos evidenciou que pequenas mudanças na ingestão de sal na dieta (de 100 a 200 mEq de sódio / dia) foram associadas a mudanças significativas na proteinúria em pacientes sensíveis ao sal, mas não em pacientes resistentes ao sal (YOSHIOKA *et al* 1998).

Revisão sistemática concluiu que redução de ingestão de sal em pessoas com DRC reduziu consideravelmente a pressão arterial e reduziu consistentemente a proteinúria, e lançou a hipótese de que se tais reduções puderem ser mantidas a longo prazo, este efeito poderia traduzir-se em reduções clinicamente significativas na progressão de DRC e eventos cardiovasculares. (MCMAHON *et al.*, 2015) esses

achados são similares ao nosso estudo tanto em relação a proteinúria quanto à pressão arterial.

Nossos dados também concordam com outros trabalhos em relação à ingestão do sódio com proteinúria e pressão arterial nos quais os pacientes que diminuíram a ingestão estimada de sódio melhoraram a proteinúria e também diminuíram a pressão arterial sistólica (NAVIS *et al.*, 1987 CAMPESE *et al.*, 1991, BIGAZZI *et al.*, 1994, WEIR, 1995, GISEN, 1997, CIANCIARUSO *et al.*, 1998, RUGGENENTI, 1998, DU CAILAR, 2002, VERHAVE *et al.*, 2004, RUGGENENTI *et al.*, 2005, EKINCI *et al.*, 2009).

Porém nossos dados concordam com um trabalho que teve como objetivo determinar os efeitos da modesta restrição de sal na pressão sangüínea e na excreção de proteínas urinárias em indivíduos hipertensos negros não diabéticos. Este trabalho concluiu que a redução na excreção de proteína urinária foi relacionada significativamente à queda da excreção de sódio independentemente da queda da PA obtida (SWIFT *et al.*, 2005).

5.6- Variação da ingestão estimada de sódio e sua relação com a variação da PAS e da PAD em pacientes com DRC.

A Prevalência de DRC está aumentando rapidamente e está relacionada, em parte, a um aumento dramático nas taxas de diabetes e hipertensão - duas das causas mais comuns de DRC (CORESH *et al.*, 2007). A ingestão excessiva de sódio está relacionada a muitos fatores de risco para doença cardiovascular e progressão da DRC. Estes estudos incluem aumento da pressão arterial, retenção de líquidos, proteinúria, inflamação, estresse oxidativo e disfunção endotelial (AL-SOLAIMAN *et al.*, 2009 ; RITZ, 2009). Estudos mostraram que a restrição de sódio tem efeitos

benéficos contra fatores de risco como hipertensão e proteinúria para além dos previstos por medicamentos anti-hipertensivos (VOGT *et al.*, 2008) e outros trabalhos demonstraram que o aumento da ingestão de sódio contribui para a prevalência da hipertensão e proteinúria (SWIFT *et al.*, 2005).

Apesar disso, na literatura, a restrição sódica não está devidamente enfatizada para pessoas com DRC (THIJSSSEN *et al.*, 2008). Uma possível razão pode ser que não há um consenso claro sobre os benefícios de reduzir a ingestão de sódio em pessoas com DRC. Orientações práticas baseadas em evidências mostram inconsistências no alvo ideal para a ingestão de sódio em pessoas com DRC, com metas dessa ingestão variando de menos de 3,8 g de sal (65 mmol de sódio) por dia a 6,5 g (110 mmol de sódio) por dia (ASH *et al.*, 2006 ; USDA, 2010).

Em nossos achados, a pressão arterial (tanto PAS como PAD) dos pacientes participantes do estudo acompanhou a excreção urinária de sódio, ou seja, os pacientes que diminuíram a ingestão estimada de sódio diminuíram estatisticamente tanto a PAS como a PAD. Os grupos que aumentaram a ingestão estimada de sódio apresentaram aumento estatisticamente significativo na PAS, porém aumento apenas numérico da PAD. Esses resultados nos levam a crer que os pacientes do corrente estudo apresentavam hipertensão sódio-dependente e que a restrição dietética de sódio represente papel preponderante no controle da hipertensão nesse grupo de pacientes, que notoriamente apresentam elevada frequência de hipertensão resistente. É importante frisar que o aumento da sensibilidade ao sal da pressão arterial foi correlacionada com maior albuminúria (IMANISHI *et al.*, 2001).

Nossos achados corroboram diversos estudos que demonstram que a diminuição da ingestão de sódio está associada à diminuição da pressão arterial na DRC. O estudo LowSALT - um estudo cruzado randomizado em vinte pacientes com DRC em estádios hipertensivos, demonstrou que com uma redução na excreção urinária de sódio em 24 horas de 168 para 75 mmol por dia, a pressão arterial ambulatorial diminuiu 10/4 mmHg (MCMAHON *et al.*, 2013). Em outro estudo randomizado controlado realizado em uma população com DRC com ingestão de sódio muito alta no início do estudo, a excreção urinária de sódio caiu de 260 para 103 mmol / dia e resultou em reduções médias de PAS / PAD de 8/2 mmHg (DE BRITO-ASHURT *et al.*, 2013) . Outro estudo de intervenção com vinte participantes chineses com DRC, mostrou que uma diminuição de PA de 04/11 mmHg foi obtida quando ocorreu uma na excreção urinária de sódio em 24h de 134-96 mmol / d. (YU *et al.*, 2012).

Meng *et al.* (2014) em estudo transversal que avaliou 130 portadores de DRC, que tinham como principais causas glomerulonefrite crônica e nefropatia diabética (80%), verificou que a ingestão de sal apresentou relação linear com a PAS, ou seja aqueles pacientes com maior ingestão de sódio apresentaram maior PAS, o que concorda com os achados desse trabalho, mas esse tipo de relação não foi demonstrado na PAD o que difere dos nossos dados onde a ingestão estimada de sódio influenciou tanto a PAS quanto a PAD.

Além desses achados muitos outros estudos relacionaram à excreção urinária de sódio a diminuição da pressão arterial em pacientes com DRC. Meta-análises de estudos randomizados e controlados têm mostrado que a redução moderada do consumo de sal reduz de forma segura a pressão arterial em ambos os indivíduos

hipertensos e normotensos (HE *et al.*, 2013) recomendando a restrição de sódio para tratar a HA e prevenir a progressão da DRC. (MORGAN *et al.*, 1978, INTERSALT 1988, WHELTON *et al.*, 1998, SACKS *et al.*, 2001, STRAZZULLO *et al.*, 2009, TITZE, 2009, SUCKLING, 2010, GRAUDAL *et al.*, 2011, STRAZZULLO, 2013, ABURTO *et al.*, 2013, KOO *et al.*, 2014, MCMAHON *et al.*, 2015, NERBASS *et al.*, 2015)

Quanto ao comportamento do volume urinário nos pacientes participantes do corrente estudo, observa-se que não houve diferença estatística entre os momentos.

5.7- Variação da ingestão estimada de sódio e sua relação com a variação da do clearance de creatinina e clearance de uréia em pacientes com DRC.

Quanto ao clearance de creatinina, em nosso trabalho, observamos que ocorreu diferença estatística no momento inicial, somente no G1 que tinha o menor clearance de base. No grupo que iniciou o estudo ingerindo menos sódio e aumentou sua ingestão (G2) houve piora do clearance, assim como apresentaram a creatinina sérica maior o que difere de um estudo com 81 pacientes do sexo masculino, recrutados a partir de internações hospitalares com hipertensão essencial relatou que os hipertensos negros tiveram um aumento significativamente maior na Taxa de Filtração Glomerular durante uma dieta com alto teor de sal do que durante uma dieta com baixo teor de sal (SHIIGAI & SHICHIRI, 2001). Outro estudo italiano (CIANCIARUSO *et al.*, 1998) mostrou que os pacientes com excreção urinária baixa de sódio e tinham menor clearance da creatinina e a mais lenta progressão da DRC.

Em nosso trabalho, quando avaliamos as associações das variações do clearance de uréia em relação às variações da ingestão estimada de sódio, não foi

observada diferença entre os grupos e nem entre os momentos o que mostra que a excreção que as variações da ingestão estimada de sódio não se associaram a variações do clearance de uréia. Tendo em vista que o clearance de uréia reflete de maneira mais sensível as variações do fluxo sanguíneo renal e ao estado de hidratação, poderíamos especular que as variações na ingestão de sódio não influenciaram de maneira tão intensa a perfusão renal.

5.8- Variação da ingestão estimada de sódio e sua relação com o PNA em pacientes com DRC.

Na estimativa da ingestão protéica, (PNA) os pacientes que apresentaram maior ingestão estimada de sódio apresentaram um maior consumo de proteína e o grupo três (G3) que iniciou o estudo ingerindo mais sódio e diminuiu o seu consumo ao longo do tempo apresentou uma diminuição estatisticamente significativa no consumo estimado de proteína o que mostra que a ingestão desses dois nutrientes, sódio e proteína tiveram um comportamento paralelo.

É importante frisar que a ingestão protéica em excesso causa um efeito direto de lesão renal. Um estudo com 3296 mulheres que avaliou a ingestão de nutrientes ao longo de 14 anos, verificou que duas ou mais porções de carne vermelha por semana foram diretamente associados à microalbuminúria. Após o ajuste para outros nutrientes associados individualmente ao declínio da taxa de filtração glomerular apenas o quartil mais alto de ingestão de sódio permaneceu diretamente associado à piora da albuminúria, enquanto o betacaroteno apareceu protetor. Esse estudo conclui que maior ingestão dietética de gordura animal e duas ou mais porções de carne vermelha pode aumentar o risco de albuminúria. Assim como a

baixa ingestão de sódio e maior ingestão de beta-caroteno podem reduzir o declínio da taxa de filtração glomerular (LIN *et al.*, 2010).

Dessa maneira, no corrente trabalho, para dissociar os efeitos de sódio e de ingestão protéica, foi ajustado um modelo linear generalizado múltiplo em que a ingestão protéica perdeu significância estatística em relação a variação da proteinúria. Tendo em vista que a ingestão de sódio manteve essa associação independentemente da variação do PNA, evidencia-se que o sódio está lesando diretamente o rim.

5.9- Variação da ingestão estimada de sódio e sua relação com a excreção de potássio urinário em pacientes com DRC.

Quanto à excreção de potássio urinário, de maneira geral, os pacientes que aumentaram a ingestão estimada de sódio apresentaram aumento da ingestão estimada de potássio para dissociar os efeitos de ingestão de potássio e de sódio, a excreção urinária de potássio foi incluída em todos os modelos linear generalizado múltiplo e perdeu significância estatística na maioria deles. O único modelo em que o potássio apresentou associação estatisticamente significativa foi em relação à variação da albumina sérica, variações positivas da potassiúria se associaram variações positivas da albumina sérica. É importante lembrar que a baixa albumina sérica é um marcador de risco cardiovascular.

O'Donnel *et al.*, (2014) realizaram um estudo sobre a excreção urinária de sódio e potássio, mortalidade e eventos cardiovasculares em 101.945 participantes de 17 países e verificaram que um consumo de sódio estimado entre 3 g por dia e 6 g por dia foi associada com menor risco de morte e eventos cardiovasculares do que maior ou menor consumo. Em comparação com a excreção de potássio inferior a

1,50 g por dia, verificou que uma maior excreção de potássio foi associada a um menor risco de morte e eventos cardiovasculares.

5.10- Variação da ingestão estimada de sódio e sua relação com a IgG sérica e a Albumina sérica em pacientes com DRC.

Quanto a análise da IgG sérica de acordo com a ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo. Observa-se que o grupo de pacientes que aumentaram o consumo de sódio, diminuíram a IgG sérica, provavelmente esse fator ocorreu por diluição ou porque esses pacientes tiveram maior excreção de IgG urinária, diminuindo a sua quantidade no sangue.

Quanto à análise univariada da albumina sérica de acordo com ingestão estimada de sódio e seu comportamento no decorrer do tempo. Observa-se que os grupos que aumentaram a ingestão estimada de sódio apresentaram diminuição estatisticamente significativa da albumina sérica. E no modelo linear generalizado múltiplo mostramos que a variação do sódio urinário em 24h (estimativa da variação da ingestão de sódio) associou-se com a albumina sérica mesmo após ajuste para as variáveis de confundimento, que também apresentou associação com a variação do potássio e do uso de bloqueadores de canais de cálcio. Fato esse que poderia ser explicado tanto pela influencia do sódio na excreção urinária dessa proteína como pela potencial diluição ocorrida.

5.11- Considerações finais

Vários estudos demonstraram que a restrição da ingestão sódio é benéfica. Os dados aqui apresentados fortalecem a idéia de que a ingestão de sal deve ser reduzida em pacientes portadores de DRC para prevenir doenças cardiovasculares e progressão da doença renal. Ao mesmo tempo, os esforços de saúde pública para reduzir o teor de sódio, particularmente em alimentos preparados, devem ser intensificados porque a presença de alto teor de sal nos alimentos torna a realização de níveis moderados de consumo de sódio um desafio. Embora observacional, nosso estudo acrescenta que a restrição de sódio é benéfica e que é particularmente importante para as pessoas com DRC independentemente da presença de hipertensão tendo em vista sua associação com menor perda urinária de proteínas totais, menor albuminúria e melhor seletividade da proteinúria, todos estes, biomarcadores importantes na estimativa de progressão da DRC.

Limitações e Pontos Fortes

Este trabalho foi um estudo observacional, sem intervenção nutricional em relação à ingestão de sódio em pacientes com DRC. Porém é um estudo longitudinal prospectivo que verificou o efeito da ingestão estimada de sódio na variação da albuminúria e a sua relação com o índice de seletividade.

Talvez, com um número maior de participantes, encontrássemos associações entre a ingestão estimada de sódio e outras variáveis aqui não relevantes. Mas, mesmo com o número pequeno de pacientes foi possível fazer avaliações mais detalhadas e completas das características clínicas e laboratoriais de cada participante.

Outro ponto forte do nosso estudo é o ineditismo, pois não pudemos encontrar na literatura estudos que tivessem avaliado de maneira longitudinal e prospectiva associações entre a variação da excreção urinária de sódio em 24 horas e a seletividade da proteinúria em pacientes portadores de DRC de diferentes etiologias, incluindo na nefropatia hipertensiva e nas doenças glomerulares.

Conclusões

Conclusões

A redução da ingestão estimada de sódio teve associação com a diminuição da proteinúria, da albuminúria e da perda urinária de IgG, que são marcadores de progressão de DRC. Esta associação foi independente do melhor controle da pressão arterial. Não foi possível confirmar a associação entre a diminuição da ingestão de sódio e a seletividade da proteinúria.

Assim, em portadores de doença renal crônica, a variação da ingestão estimada de sódio não apresentou associação com a seletividade da proteinúria, que é um forte marcador prognóstico. Porém, essa ingestão associou-se com a quantidade da proteinúria, que também é importante preditor de sobrevida renal. Esses dados nos levam a crer que a ingestão de sódio nesses pacientes deva ser mais bem monitorada para diminuir a progressão da doença renal crônica e melhorar a expectativa de vida desses pacientes.

Referências Bibliográficas

Referências Bibliográficas

- ABURTO N. J., ZIOLKOVSKA A., HOOPER L., ELLIOTT P., CAPPUCCIO F. P., MEERPOHL J. J. Effect of lower sodium intake on health: Systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013; 346:1326.
- AL-SOLAIMAN Y., JESRI A., ZHAO Y., MORROW J. D., EGAN B. M. Low-Sodium DASH reduces oxidative stress and improves vascular function in salt-sensitive humans. *Journal of Human Hypertension* 2009;23:826-35.
- ALVES M. A. R. Diagnóstico de doença renal crônica: avaliação de proteinúria e sedimento urinário. *J. Bras. Nefrol.* 2004; 26:06-08.
- ASH S, CAMPBELL K, MACLAUGHLIN H, MCCOY E, CHAN M, ANDERSON K, CORKE K., DUMONT R., LLOYD L., MEADE A., MONTGOMERY-JOHNSON R., TASKER T., THRIFT P, TROTTER B. Evidence based practice guidelines for the nutritional management of chronic kidney disease. *Nutrition & Dietetics* 2006;63: 35-45
- BAKRIS G. L., SMITH A. Effects of sodium intake on albumin excretion in patients with diabetic nephropathy treated with long-acting calcium antagonists. *Ann Intern Med* 1996;125:201–204.
- BAZZI C, RIZZA V, PAPARELLA M, CASELLATO D., NAPODANO P., OLIVIERI G., D'AMICO G Fractional urinary excretion of IgG is the most powerful predictor of renoprotection by ACE inhibitors in IgA nephropathy. *J Nephrol* 2009; 22: 387–396.
- BAZZI C., PETRINI C., RIZZA V., ARRIGO G., BELTRAME A., PISANO L., D'AMICO G. Urinary excretion of IgG and alpha (1)-microglobulin predicts clinical course better than extent of proteinuria in membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 240–248.

- BAZZI C., PETRINI C., RIZZA V., NAPODANO P., PAPARELLA M., ARRIGO G., PISANO L., D'AMICO G. Fractional excretion of IgG predicts renal outcome and response to therapy in primary focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 328–335.
- BAZZI C., RIZZA V., RAIMONDI S., CASELLATO D., NAPODANO P., D'AMICO G. In crescentic IgA nephropathy, fractional excretion of IgG in combination with nephron loss is the best predictor of progression and responsiveness to immunosuppression. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 929–935.
- BAZZI C., RIZZA V., CASELLATO D., TOFIK R., BERG A. L., GALLIENI M., D'AMICO G., BAKOUSH O. Fractional excretion of IgG in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome: a predictive marker of risk and drug responsiveness *Nephrol* . 2014; 15: 74.
- BIGAZZI R., BRANCHI S., BALDARI D., SGHERRI G., BALDARI G., CAMPESE V. M. Microalbuminuria in salt-sensitive patients: a marker for renal and cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 1994;23:195-199.
- BISI MOLINA M. D. C.; CUNHA R. D. S.; HERKENHOFF L. F., AND MILL J. G. Hypertension and sodium intake in an urban population. *Rev. Saúde Pública* 2003; 37:743-750.
- BLOUCH K., DEEN W. M., FAUVEL J. P., BIALEK J, DERBY G, MYERS B. D. Molecular configuration and glomerular size selectivity in healthy and nephrotic humans. *Am J Physiol*. 1997; 273: 430–437.
- BRANTEN A. J., DU BUF-VEREIJKEN P. W., KLASSEN I. S., BOSCH F. H., FEITH G. W., HOLLANDER D. A., WETZELS J. F. Urinary excretion of beta2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:169–174.

- BRENNER B., BOHRER M. P, BAYLIS C., DEEN W. M. Determinants of glomerular permselectivity: Insights derived from observations in vivo. *Kidney Int* 1977; 12:229–237.
- CAMERON J. S., WHITE R. H. Selectivity of proteinuria in children with the nephrotic syndrome. *Lancet*. 1965; 1: 463-465.
- CAMERON JS, BLANDFORD G. The simple assessment of selectivity in heavy proteinuria. *Lancet*. 1966; 2 :242-247.
- CAMPESE V. M., PARESE M., KARUBIAN F., BIGAZZI R. Abnormal renal hemodynamics in black salt-sensitive patients with hypertension. *Hypertension* 1991;18: 805-812.
- CIANCIARUSO B., BELLIZZI V., MINUTOLO R., TAVERA A., CAPUANO A., CONTE G., DE NICOLA L. Salt intake and renal outcome in patients with progressive renal disease. *Miner Electrolyte Metab*. 1998; 24:296 –301
- COMPER W. D., GLASGOW E. F. Charge selectivity in ultrafiltration. *Kidney Int*. 1995; 47: 1242–1251.
- CORESH J., SELVIN E., STEVENS L. A., MANZI J., KUSEK J. W., EGGERS P., VAN LENTE F., LEVEY A. S. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038-47.
- COWLEY A. W. Genetic and nongenetic determinants of sodium sensitivity and blood pressure. *Am J Clin Nutr* 1997; 6: 587-593.
- D' AMICO G., BAZZI C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int*. 2003; 63: 809-825.

DE BRITO-ASHURST I., PERRY L., SANDERS T. A., THOMAS J. E., DOBBIE H., VARAGUNAM M., YAQOOB M. M. The role of salt intake and salt sensitivity in the management of hypertension in South Asian people with chronic kidney disease: a randomised controlled trial. *Heart* 2013; 99: 1256–1260.

DEEN W. M., SATVAT B. Determinants of the glomerular filtration of proteins. *Am Physiol* 1981; 241: 162-170.

DU CAILAR G, RIBSTEIN J, MIMRAN A. Dietary sodium and target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15:222–229

DUNKLER D., DEGHAN M., TEO K. K., HEINZE G., GAO P., KOHL M., CLASE C. M., MANN J, F, YUSUF S., OBERBAUER R. Diet and Kidney Disease in High-Risk Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA Intern Med*. 2013; 173:1682-1692.

EKINCI E. I., THOMAS G., THOMAS D., JOHNSON C., MACISAAC R. J., HOULIHAN C. A., FINCH S., PANAGIOTOPOULOS S., O'CALLAGHAN C., JERUMS G. Effects of salt supplementation on the albuminuric response to telmisartan with or without hydrochlorothiazide therapy in hypertensive patients with type 2 diabetes are modulated by habitual dietary salt intake. *Diabetes Care* 2009; 32: 1398–1403.

EPPEL G., OSICKA T. M., PRATT, L. M., JABLONSKI P., HOWDEN B. O., GLASGOW E. F., COMPER W. D. The return of glomerular-filtred albumin to the rat renal vein. *Kidney Int*. 1999; 55: 1861-1870.

FAN L., TIGHIOUART H., LEVEY A. S., BECK G. J., SARNAK M. J. Urinary sodium excretion and kidney failure in nondiabetic chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2014 , 1-7.

- FARGUHAR M. G. The primary glomerular filtration barrier: Basement membrane or epithelial slits? Editorial review. *Kidney Int* 1995; 8:197–211.
- FORMAN J. P., SCHEVEN L., DE JONG P. E., BAKKER S. J. L., CURHAN G. C., GANSEVOORT R. T. Association Between Sodium Intake and Change in Uric Acid, Urine Albumin Excretion, and the Risk of Developing Hypertension. *Circulation* 2012; 125: 3108-3116.
- FROST C. D., LAW M. R., WALD N. J. By how much does dietary sodium reduction lower blood pressure? II- Analysis of observational data within populations. *BMJ* 1991; 302: 815-818.
- GRAUDAL N. A., HUBECK-GRAUDAL T., JURGENS G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11.
- GUASCH A, DEEN WM, MYERS BD. Charge selectivity of the glomerular filtration barrier in healthy and nephrotic humans. *J Clin Invest* 1993; 92: 2274–2282.
- GUYTON A. C; HALL J. E. Tratado de fisiologia médica. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- HE F. J., LI J., MACGREGOR G. A. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013; 346:1-15.
- HEEG J. E., DE JONG P. E., VAN DER HEM G. K., DE ZEEUW D. Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int* 1989;36: 272–279.

- IMANISHI M., YOSHIOKA K., OKUMURA M., KONISHI Y., OKADA N., MORIKAWA T., SATO T., TANAKA S., FUJII S. Sodium sensitivity related to albuminuria appearing before hypertension in type 2 diabetic patients *Diabetes Care*. 2001, 24:111-116.
- INTERSALT COOPERATIVE RESEARCH GROUP. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ*.1988;297:319–328.
- IRAZABAL M. V., EIRIN A., LIESKE J., BECK L. H., SETHI S., BORLAND T. M., DILLON J. J., NACHMAN P. H., NASR S. H., CORNELL L. D., LEUNG N., CATTRAN D. C., FERVENZA F. C. Low- and high-molecular-weight urinary proteins as predictors of response to rituximab in patients with membranous nephropathy: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:137–146.
- JOACHIM G. R., CAMERON J. S., SCHWARTZ M., BECKER E. L. Selectivity of protein excretion in patients with the nephrotic syndrome. *J Clin Invest*. 1964; 43: 2332–2346.
- JOHNSON R. J., HERRERA-ACOSTA J., SCHREINER G. F., RODRIGUEZ-ITURBE B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:913–923.
- JONES-BURTON C, MISHRA S. I., FINK J. C., BROWN J., GOSSA W., BAKRIS G. L., WEIR M. R. An in-depth review of the evidence linking dietary salt intake and progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2006; 26: 268-275.
- KANWAR Y. S., LIU Z. Z., KASHIHARA N., WALLNER E. I. Current status of the structural and functional basis of the glomerular filtration and proteinuria. *Semin Nephrol* 1991; 11: 390–413.

- KANWAR Y. S.: Biology of disease: Biophysiology of glomerular filtration and proteinuria. *Lab Invest* 1984; 51:7–21.
- KAWABATA N, KAWAMURA T, UTSUNOMIYA K, KUSANO E. High salt intake is associated with renal involvement in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Intern Med.* 2015;54:311-7.
- KOO H. S., KIM Y. C., AHN S. Y., OH S. W., KIM S., CHIN H. J. Analysis of correlation between 24-hour urinary sodium and the degree of blood pressure control in patients with chronic kidney disease and non-chronic kidney disease. *J Korean Med Sci.* 2014;2:117-122.
- LAURENT J., PHILIPPON C. LAGRUE G, WEIL B, ROSTOKER G.: Proteinuria selectivity index--prognostic value in lipid nephrosis and related diseases. *Nephron.* 1993; 65:185-189.
- LIN J., HU F. B., CURHAN G. C Associations of diet with albuminúria and kidney function decline. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 836-43.
- MACCONI D., GHILARDI M., BONASSI M. E., ABBATE M., COLOMBI F., REMUZZI G., REMUZZI A. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on glomerular basement membrane permeability and distribution of zonula occludens-1 in MWF rats. *J. Am Soc Nephrol.* 2000; 11: 477-89.
- MAILLOUX L. U. Hypertension in chronic renal failure and ESRD: prevalence pathophysiology, and outcomes. *Semin Nephrol.* 2001;21:146–156.
- MARTIN L. C., FRANCO R. J. S., GAVRAS I., MATSUBARA B. B., GARCIA S., CARAMORI J. T., BARRETTI B. B., BALBI A. L., BARSANTI C. PADOVANI C., AND GAVRAS H. Association Between Hypervolemia and Ventricular Hypertrophy in Hemodialysis Patientes. *American Journal of Hypertension.* 2004; 17: 1163-1169.

- MATAVELLI L. C., ZHOU X., VARAGIC J., SUSIC D., FROHLICH E. D. Salt loading produces severe renal hemodynamic dysfunction independent of arterial pressure in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292:814-819.
- MCCMAHON E. J., BAUER J. D., HAWLEY C. M., ISBEL N. M., STOWASSER M., JOHNSON D. W., CAMPBELL K. L. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24, 2096–2103.
- MCCMAHON E. J., CAMPBELL K. L., BAUER J. D., MUDGE D. W. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;18:2.
- MCQUARRIE E. P., SHAKERDI L., JARDINE A. G., FOX J.G., MACKINNON B. Fractional excretions of albumin and IgG are the best predictors of progression in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dia Transplant.* 2011; 26: 1563-1569.
- MENG L., FU B., ZHANG T., HAN Z., YANG M. Salt sensitivity of blood pressure in non-dialysis patients with chronic kidney disease *Ren Fail.* 2014; 36:345-50
- MILLS K. T, CHEN J, YANG W., APPEL L. J., KUSEK J. W., ALPER A., DELAFONTAINE P., KEANE M. G., MOHLER E, OJO A., RAHMAN M., RICARDO A. C., SOLIMAN E. Z., STEIGERWALT S., TOWNSEND R., HE J. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators.. Sodium Excretion and the Risk of Cardiovascular Disease in Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA.* 2016; 31:2200-2210.
- MINER J. H. Renal basement membrane components. *Kidney Int* 1999; 56: 2016–2024.

MISHRA S. I., JONES-BURTON C., FINK J. C., BROWN J., BAKRIS G. L., WEIR M. R. Does dietary salt increase the risk for progression of kidney disease? *Curr Hypertens* 2005;7:385–391.

MORGAN T., ADAM W., GILLIES A., WILSON M., MORGAN G., CARNEY S. Hypertension treated by salt restriction. *Lancet* 1978; 1:227–230.

MYERS B. D., GUASCH A.: Mechanisms of massive proteinuria. *J. Nephrol.* 1994; 7: 254–260.

NAVIS G., DE JONG P. E., DONKER A. J., VAN DER HEM G. K., DE ZEEUW D. Moderate sodium restriction in hypertensive subjects: Renal effects of ACE-inhibition. *Kidney Int* 1987; 31: 815–819.

NERBASS F. B., PECOITS-FILHO R., MCINTYRE N. J., SHARDLOW A., MCINTYRE C. W., TAAL M. W. Reduction in sodium intake is independently associated with improved blood pressure control in people with chronic kidney disease in primary care. *British Journal of Nutrition* 2015, 114, 936-942.

NFK-DOQ. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 35: 571-574.

O'DONNELL M. B, MENTE A. RANGARAJAN S. McQUEEN M. J., WANG X. LIU L. YAN H., LEE S. F., MONY P., DEVANATH A., ROSENGREN A., LOPEZ-JARAMILLO P., DIAZ R., AVEZUM A., LANAS F., YUSOFF K., IGBAL R., ILOW R., MOHAMMADIFARD N., GULEC S., YUSUFALI A. H., KRUGES L. YUSUF E. CHIFAMBA J. KABALI C., DAGENAIS G., LEAR S. A., TEO K., YUSUF S. Urinary Sodium and Potassium Excretion, Mortality, and Cardiovascular Events. *N Engl J Medl*, 2014, 371: 612-623.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS): Obesity preventing and managing the global epidemic. Genebra 1977

- PARK J. S., KIM S., JO C. H., OH I. H., KIM G. H. Effects of dietary salt restriction on renal progression and interstitial fibrosis in adriamycin nephrosis. *Kidney Blood Press Res.* 2014;39:86-96.
- PARMER R. J., STONE R. A., Cervenka JH: Renal hemodynamics in essential hypertension. Racial differences in response to changes in dietary sodium. *Hypertension* 1994;24:752–757.
- RENNKE H. G., OLSON J. L., VENKATACHALAM M. A. Glomerular filtration of macromolecules: Normal mechanisms and the pathogenesis of proteinuria. *Contrib Nephrol* 1981; 24: 30–41.
- RITZ E., KOLEGANOVA N., PIECHA G. Role of sodium intake in the progression of chronic kidney disease. *Journal of Renal Nutrition* 2009;19:61-62.
- ROSE D. R., RENNKE H. G. Pathogenesis of major glomerular and vascular diseases. *In Renal Pathophysiology- the essentials* Baltimore: Williams & Wilkins; 1984: 211-34.
- ROSÓN M. I., CAVALLERO S., DELLA PENNA S., CAO G., GORZALCZANY S., PANDOLFO M., KUPREWICZ A., CANESSA O., TOBLLI J. E., FERNÁNDEZ B. E. Acute sodium overload produces renal tubulointerstitial inflammation in normal rats. *Kidney Int* 2006; 70: 1439–1446.
- RUGGENENTI P., PERNA A., GHERARDI G., GASPARI F., BENINI R., REMUZZI G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet* 1998; 352: 1252–1256
- RUGGENENTI P., PERNA A., LORIGA G., GANEVA M., ENE-IORDACHE B., TURTURRO M., LESTI M., PERTICUCCI E., CHAKARSKI I. N., LEONARDIS D.,

GARINI G., SESSA A., BASILE C., ALPA M., SCANZIANI R., SORBA G., ZOCCALI C., REMUZZI G. REIN-2 Study Group: Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): Multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939–946.

SACKS F. M., SVETKEY L. P., VOLLMER W. M., APPEL L. J., BRAY G. A., HARSHA D., OBARZANEK E., CONLIN P. R., MILLER E. R. III., SIMONS-MORTON D. G., KARANJA N., LIN P. H. DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001; 344: 3–10.

SARGENT J. A, GOTCH F.A. Mass balance: a quantitative guide to clinical nutritional therapy. I. The predialysis patient with renal disease. *J Am Diet Assoc.* 1979; 75: 547-551.

SCHACHTER J, HARPER P. H., RADIN M. E., CAGGIULA A. W., MCDONALD R. H., DIVEN W. F. Comparison of sodium and potassium intake with excretion. *Hypertension.* 1980;2:695–699.

SCHIFFL H., KUCHLE C., LANG S. Dietary salt, intracellular ion homeostasis and hypertension secondary to early-stage kidney disease. *Miner Electrolyte Metab* 1996;22:178–181.

SHIIGAI T., SHICHIRI M. Late escape from the antiproteinuric effect of ace inhibitors in nondiabetic renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001;37: 477–483.

STRAZZULLO P, D'ELIA L, KANDALA N. B., CAPPUCCIO F. P. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: Meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2009; 339: 4567.

STRAZZULLO P. Reducing sodium and increasing potassium intake. *BMJ* 2013; 346:2195.

SUCKLING R. J, HE F. J., MACGREGOR G. A. Altered dietary salt intake for preventing and treating diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, 12.

SWIFT P. A., MARKANDU N. D., SAGNELLA G. A., ELE F. J., MACGREGOR G. A. Modest salt reduction reduced blood pressure and urine protein excretion in black hypertensives: a randomized control trial. *Hypertension*. 2005;46:308-312.

TENCER J., BAKOUSH O., TORFUIT O. Diagnostic and prognostic significance of proteinuria selectivity index in glomerular disease. *Clinica Chimica Acta* 2000; 297: 73-83.

THE GISEN GROUP (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia) Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857–1863.

THIJSSSEN S., KITZLER T. M., Levin N. W. Salt: its role in chronic kidney disease. *Journal of Renal Nutrition* 2008;18:18-26.

TIAN N., GU J. W., JORDAN S., ROSE R. A., HUGHSON M. D., MANNING R. D. JR. Immune suppression prevents renal damage and dysfunction and reduces arterial pressure in salt-sensitive hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: 1018–1025.

TIMPL R. Macromolecular organization of basement membranes. *Curr Opin Cell Biol*. 1996; 8: 618–624.

- TITZE J, RITZ E. Salt and its effect on blood pressure and target organ damage: new pieces in an old puzzle. *J Nephrol.* 2009;22:177–189.
- TOFIK R., TORFFVIT O., RIPPE B., BAKOUSH O. Urine IgM-excretion as a prognostic marker for progression of type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;95:139–144.
- TREVISAN R., BRUTTOMESSO D., VEDOVATO M., BROCCO S., PIANTA A., MAZZON C., GIRARDI C., JORI E., SEMPLICINI A., TIENGO A., DEL PRATO S.: Enhanced responsiveness of blood pressure to sodium intake and to angiotensin II is associated with insulin resistance in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes* 1998; 47:1347–1353.
- USDA Department of Agriculture and US Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans, 2010. 7th edition.
- VEDOVATO M., LEPORE G., CORACINA A., DODESINI A. R., JORI E., TIENGO A., DEL PRATO S., TREVISAN R.: Effect of sodium intake on blood pressure and albuminuria in type 2 diabetic patients: the role of insulin resistance. *Diabetologia.* 2004; 47: 300 –303.
- VEGTER S., PERNA A. POSTMA M. J., NAVIS G., REMUZZI G., RUGGENENTI P., Sodium Intake, ACE Inhibition, and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23: 165–173.
- VERHAVE J. C., HILLEGE H. L., BURGERHOF J. G., JANSSEN W. M., GANSEVOORT R. T., NAVIS G. J., DE ZEEUW D., DE JONG P. E.; PREVEND STUDY. GROUPSodium intake affects urinary albumin excretion especially in overweight subjects. *Journal of Internal Medicine* 2004;256:324-30.

- VOGT L., WAANDERS F., BOOMSMA F., DE ZEEUW D., NAVIS G. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *Journal of the American Society of Nephrology* 2008; 19: 999-1007.
- WEINBERGER M. H. Sódio sensibility of blood pressure in humans. *Hypertension* 1996; 27: 481-90.
- WEINBERGER M.H., MILLER J. Z, LUFT F.C., GRIM C.E., FINEBERG N.S. Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* 1986; 8:127–134.
- WEIR M.R., DENGEL D.R.,BEHRENS M. T., GOLDBERG A. P. Salt-induced increases in systolic blood pressure affect renal hemodynamics and proteinuria. *Hypertension*. 1995; 25:1339-1344.
- WHELTON P. K., APPEL L. J., ESPELAND M. A., APPLGATE W. B., ETTINGER W. H. JR., KOSTIS J. B., KUMANYIKA S., LACY C. R., JOHNSON K. C., FOLMAR S., CUTLER J. A. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998; 279:839–846.
- YILMAZ R., AKOGLU H., ALTUN B., YILDIRIM T., ARICI M., ERDEM Y. Dietary salt intake is related to inflammation and albuminuria in primary hypertensive patients. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66: 1214–1218.
- YOSHIOKA K., IMANISHI M., KONISHI Y., SATO T., TANAKA S., KIMURA G., FUJII S.: Glomerular charge and size selectivity assessed by changes in salt intake in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1998; 24:482-486.

YU W., LUYING S., HAIYAN W., XIAOMEI L. Importance and benefits of dietary sodium restriction in the management of chronic kidney disease patients: experience from a single Chinese center. *Int Urol Nephrol* 2012; 44: 549–556.

8.1- Referência Bibliográfica da Web

CENSO 2015: SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Disponível em:
<http://www.sbn.org.br/>.

Anexos

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIO EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 196/96 –CNS-MS)**

Venho, por meio desta, convidá-lo a participar do projeto de pesquisa “Sódio urinário, montante e seletividade da proteinúria na doença renal crônica não dialítica: estudo longitudinal prospectivo.” com o objetivo de verificar a influência da ingestão de sódio sobre a quantidade e tipo de proteína perdida na urina. O seu papel neste estudo é apenas fornecer uma amostra de urina e sangue já incluso na rotina de exames inicialmente e após 6 meses para reavaliação. O senhor (a) poderá ou não aceitar a proposta, recusar ou retirar o consentimento em qualquer momento do trabalho sem prejuízo para o seu tratamento com garantia da manutenção integral do seu tratamento nesta instituição. Garante-se também sigilo e privacidade de maneira que a divulgação dos dados desta pesquisa será feita de maneira que não se possam identificar os sujeitos participantes. Caso fique evidenciado que o sódio urinário associe-se não só à quantidade, mas também à seletividade da proteinúria em pacientes portadores de doenças renais crônicas esse trabalho auxiliará na prevenção da atenuação da progressão da doença renal crônica.

Informo-lhe também que não receberá nenhum tipo de favor de ordem financeira ou de quaisquer outras origens para participar do presente estudo. Este documento será elaborado em 2 (duas) vias, sendo uma para o paciente e a outra para o pesquisador. Declaro também que fui suficientemente esclarecido e concordo com minha participação, autorizando o fornecimento de amostras de minha urina e sangue para a pesquisa.

Paciente

Pesquisador

Marila Gaste Martinez – General Julio Marcondes Salgado, 256 – Centro – Botucatu.

Tel: (14) 997984178; marila@fmb.unesp.br

Luis Cuadrado Martin - Av.Raphael Laurindo, 1371 - Jd. Paraíso II –Botucatu

Tel: (14) 996866211; cuadrado@fmb.unesp.br

Anexo 1:

Questionário a ser preenchido durante a Triagem dos pacientes participantes da Pesquisa:

Nome: _____ RG: _____

Data __/__/__

Procedência: _____

Cor _____ idade _____

Diagnóstico de Doença Renal Crônica _____

Peso _____

Altura _____

Pressão arterial medida em consultório _____

Medicações _____

Tabagista () sim () não

Se sim há quanto tempo? _____

Consumo de álcool tipo: _____ Volume _____

Quantas vezes na semana? _____

Datas das próximas coletas: __/__/__

____/____/____

Observações: